

Aus der Anaesthesie-Abteilung der Chirurgischen
Poliklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Direktor der Chirurgischen Poliklinik
Prof. Dr. med. F. Holle

DIE TERATOGENE WIRKUNG VON ETOMIDATE AN DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin an der Ludwig -
Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von
Manfred A. Haehl

aus

Kißlegg

1975

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.75



INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	1
II. Die Familie	2
III. Die Erziehung	3
1. Die Erziehung des Kindes	4
2. Die Erziehung des Jugendlichen	5
3. Die Erziehung des Erwachsenen	6
IV. Die Ehe	7
1. Die Ehe als Lebensgemeinschaft	8
2. Die Ehe als rechtliche Verbindung	9
3. Die Ehe als soziale Institution	10
4. Die Ehe als religiöse Gemeinschaft	11
5. Die Ehe als politische Gemeinschaft	12
6. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	13
7. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	14
8. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	15
9. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	16
10. Die Ehe als politische Gemeinschaft	17
11. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	18
12. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	19
13. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	20
14. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	21
15. Die Ehe als politische Gemeinschaft	22
16. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	23
17. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	24
18. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	25
19. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	26
20. Die Ehe als politische Gemeinschaft	27
21. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	28
22. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	29
23. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	30
24. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	31
25. Die Ehe als politische Gemeinschaft	32
26. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	33
27. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	34
28. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	35
29. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	36
30. Die Ehe als politische Gemeinschaft	37
31. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	38
32. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	39
33. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	40
34. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	41
35. Die Ehe als politische Gemeinschaft	42
36. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	43
37. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	44
38. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	45
39. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	46
40. Die Ehe als politische Gemeinschaft	47
41. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	48
42. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	49
43. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	50
44. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	51
45. Die Ehe als politische Gemeinschaft	52
46. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	53
47. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	54
48. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	55
49. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	56
50. Die Ehe als politische Gemeinschaft	57
51. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	58
52. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	59
53. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	60
54. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	61
55. Die Ehe als politische Gemeinschaft	62
56. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	63
57. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	64
58. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	65
59. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	66
60. Die Ehe als politische Gemeinschaft	67
61. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	68
62. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	69
63. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	70
64. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	71
65. Die Ehe als politische Gemeinschaft	72
66. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	73
67. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	74
68. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	75
69. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	76
70. Die Ehe als politische Gemeinschaft	77
71. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	78
72. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	79
73. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	80
74. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	81
75. Die Ehe als politische Gemeinschaft	82
76. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	83
77. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	84
78. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	85
79. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	86
80. Die Ehe als politische Gemeinschaft	87
81. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	88
82. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	89
83. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	90
84. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	91
85. Die Ehe als politische Gemeinschaft	92
86. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	93
87. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	94
88. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	95
89. Die Ehe als soziale Gemeinschaft	96
90. Die Ehe als politische Gemeinschaft	97
91. Die Ehe als kulturelle Gemeinschaft	98
92. Die Ehe als wirtschaftliche Gemeinschaft	99
93. Die Ehe als geistige Gemeinschaft	100

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	2
III. Ergebnisse	6
1. Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere	6
2. Einfluß auf das Gewicht der Feten	7
3. Resorptionen	9
4. Skelettanomalien	11
a) Wirbelanomalien	11
b) Rippenanomalien	11
5. Gesamtanomalien	13
6. Einfluß auf die Gesamt- entwicklung	14
7. Graphische Darstellungen (Fig. 1 - 17)	16
IV. Diskussion	34
V. Zusammenfassung	39
Anhang: Tabellen (statistische Auswertung)	40

I. Einleitung

Gleichzeitig mit dem Fortschritt in der Erforschung und dem damit verbundenen besseren Verständnis der Keimesentwicklung erlangte die Frage der Störung dieser Entwicklung oder ihrer Teilschritte durch Noxen jeglicher Art zunehmend an Bedeutung.

Medikamente, die während der Schwangerschaft dem mütterlichen Organismus zugeführt werden, können unter Umständen derartige Noxen darstellen, die, wie die Erfahrung zeigt, ganz erhebliche Schäden auf der kindlichen Seite hervorrufen und das oft ohne merkliche Beeinträchtigung der Mutter (1).

Solche Substanzen können die Placenta durchdringen und allein oder zusammen mit zusätzlichen endogenen Faktoren (erbliche Faktoren) oder exogenen Faktoren (Alkohol, Sauerstoffmangel, Infektion, Mangelernährung) Mißbildungen erzeugen, wobei eine passagere Eiweißlabilität eine Rolle spielen dürfte (2).

Aufgabe dieser Arbeit war es, im Rahmen der Untersuchung der heute gebräuchlichsten i.v. Narkotika auch das neue barbituratfreie Hypnoticum ETOMIDATE (3) auf seine teratogene Wirkung an der Ratte zu untersuchen.

ETOMIDATE wurde in einer Konzentration von 12 mg/kg KG intraperitoneal injiziert.

II. Methodik

Um Ergebnisse aus Tierversuchen vom genetischen Gesichtspunkt aus auf den Menschen übertragen zu können, fordert GOTTSCHIEWSKI (4), daß keine Inzuchtstämme verwendet werden, da diese zu völlig unrichtigen Schlüssen über Schädlichkeit bzw. Unschädlichkeit führten. Alle Befunde an Inzuchtstämmen seien stammesspezifisch. Benötigt werde eine Versuchstierpopulation, die alle genetischen Möglichkeiten beinhalte, die überhaupt gegeben sind, so wie dies beim Menschen der Fall sei, wo stark und schwach reagierende Individuen einer Gauß'schen Verteilungskurve folgen.

Deshalb wurden in diesem Versuch genetisch heterogene Ratten der Stämme *Sprague - Dawley* und *Wistar* verwendet. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn ca. 180 - 200 g schwer und jungfräulich. Mit jedem der Stämme wurde der Versuch bei gleichen Bedingungen durchgeführt.

Die Temperatur des Versuchssaumes lag konstant bei $23^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$ (5). Zur Fütterung verwendeten wir Altromin-Schwangerschaftsdiät für Ratten, Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Um die Weibchen zu belegen, setzten wir täglich frische Pärchen an. Wir untersuchten am nächsten Morgen

den Käfigboden auf Vaginalplugs, kleinen kerzenwachsartigen Pfropfen aus Vaginalsekret und Sperma, welche die Weibchen post coitum verlieren (SZABO,6). Der Tag an dem ein Plug gefunden wurde, kann nach FINK et al (7) und US-FDA (8) als Tag Null der Schwangerschaft bezeichnet werden.

Anschließend wurden die Muttertiere gewogen und mit Pikrinsäure markiert (9). Die 100 Tiere jeden Stammes wurden in zwei Gruppen von je 50 Tieren aufgeteilt. Die erste Gruppe behandelten wir mit 12 mg/kg KG ETOMIDATE und zwar jeweils 10 Tiere am 7., 8., 9., 10. und 11. Tag p.c., davon jeweils 5 Tiere mittags und 5 Tiere abends. Wir folgten damit dem Beispiel anderer Autoren (10,11), die diese Unterteilung zur Untersuchung der Empfindlichkeit der Tiere in bezug auf den Schlaf-Wach-Rhythmus vornahmen.

Die zweite Gruppe wurde nach dem selben System, jedoch nur mit dem Lösungsmittel ohne Wirkstoff behandelt.

ETOMIDATE wurde in einer Konzentration von 12 mg/10 ml Lösungsmittel täglich frisch gelöst und 1 ml pro 100 g Ratte intraperitoneal injiziert. Daraus errechnet sich die therapeutische Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht. Bei dem reinen Lösungsmittel wurden die gleichen Volumina appliziert. Die Technik der Injektion ist bei THER (12) beschrieben.

Nach der Injektion hielten wir jedes der behandelten Tiere für 24 Stunden einzeln in einem Käfig, um eine Hypoxie zu vermeiden, die entstehen könnte, wenn sich die Tiere während der Narkose durch Übereinanderliegen die Atemwege verlegen.

Als Beispiel der Normalentwicklung ließen wir von jedem Stamm 25 bzw. 24 Muttertiere unbehandelt als Kontrollgruppe.

Um auch die Wirkung von ETOMIDATE auf die Muttertiere beurteilen zu können, wogen wir die schwangeren Tiere am Tag der Injektion (Tag 0), am ersten, zweiten, dritten, vierten, sechsten Tag nach der Injektion (Tag I, II, III, IV, VI), sowie am 20. Tag p.c. (Tag XX) und verglichen die Gewichtverläufe mit denen der unbehandelten Kontrollgruppe, die analog ermittelt wurden.

Die normale Schwangerschaftsdauer beträgt bei der Ratte nach KOLL 21 Tage (13).

Am 20. Tag p.c., also am vorletzten Tag der Schwangerschaft, wurden die Muttertiere decapitiert, der Uterus freigelegt und auf Feten und Resorptionen untersucht. Die lebenden Feten entnahmen wir dem Uterus, nabelten sie ab und wogen sie. Die Abnabelung erfolgte durch leichten Zug an der Nabelschnur, die dann nahe der Bauchwand an physiologischer Stelle riß. Gegenüber dem Abschneiden der Nabelschnur ergab sich dabei der Vorteil, daß sich Blutungen, die das Fetengewicht verfäls-

schen, weitestgehend vermeiden ließen.

Für die Untersuchung mit dem Stereomikroskop arbeiteten wir die Feten nach der Methode von CRARY (14) auf.

Den Gewichtsverlauf der Muttertiere und die Fetengewichte werteten wir statistisch nach dem Student-T-Test, die gefundenen Anomalien nach dem Chi-square-Test aus. Als Signifikanzgrenzen wählten wir für den Student-T-Test (Tab. 1-12) $2P < 0.001$ für hochsignifikante und $2P < 0.05$ für mäßig signifikante Unterschiede (15). Beim Chi-square-Test wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von < 0.001 als hochsignifikant und < 0.05 als mäßig signifikant gewertet. Diese Signifikanzgrenzen sind Grundlage aller folgenden Signifikanzangaben.

III. E r g e b n i s s e

Etwa 1 Minute nach der i.p. Injektion von ETOMIDATE zeigten die Tiere eine deutliche Ataxie, legten sich dann auf die Seite und schliefen nach einer kurzen Zeit gesteigerter Reflexe ruhig und bewegungslos für etwa 7 - 10 Minuten. Das Aufwachstadium wurde in wenigen Minuten durchlaufen, die Tiere machten nach der Narkose einen frischen Eindruck, schienen keinen Hang over zu haben, benahmen sich unauffällig und nahmen Nahrung auf.

1. Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere

Um eventuelle Veränderungen im Gewichtsverlauf der Muttertiere nach ETOMIDATE - bzw. Lösungsmittelinjektion objektivieren zu können, war es erforderlich, den Gewichtsverlauf behandelter Tiere dem einer unbehandelten Kontrollgruppe gegenüber zu stellen.

Bei den Tieren des Sprague - Dawley - Stammes verursachten weder die Injektion von Lösungsmittel noch von ETOMIDATE eine Veränderung der Gewichtsverlaufkurve gegenüber der Kontrollgruppe (Fig. 1).

Beim Wistar - Stamm liegen die Gewichte der Muttertiere der Kontrollgruppe anfangs mäßig signifikant,

gegen Ende der Schwangerschaft hochsignifikant über denen der ETOMIDATE - und Lösungsmittelgruppe, welche sich nie signifikant unterscheiden und über weite Strecken deckungsgleich verlaufen (Fig. 2). Ein Gewichtsverlust nach der Behandlung tritt im Mittelwert nicht auf.

2. Einfluß auf das Gewicht der Feten

Die Fetengewichte ließen sich bei beiden Stämmen oft nur uneinheitlich beeinflussen. Generell lagen sie an der Obergrenze des von LORKE (16) für die Feten der Laboratoriumsratte angegebenen Gewichtsbereiches von $3,76 \pm 0,3$ g oder überschritten ihn sogar leicht.

Bei S p r a g u e - D a w l e y (Fig. 3) verursachte die Injektion des Lösungsmittels an den Tagen 9 und 11 einen hochsignifikanten Rückgang des Fetengewichtes gegenüber der Kontrollgruppe, am Tag 10 jedoch einen hochsignifikanten Gewichtszuwachs.

Bei Behandlung mit ETOMIDATE waren die Feten am 7. und 10. Tag hochsignifikant leichter als nach Anwendung des wirkstofffreien Lösungsmittels, an den restlichen Tagen schwerer, am 8. Tag mäßig signifikant, am 9. und 11. Tag hochsignifikant.

Bei W i s t a r (Fig. 4) bewirkte allein die Anwendung des Lösungsmittels am 8. Tag einen mäßig signi-

fikanten, am 11. Tag einen hochsignifikanten Rückgang der Fetengewichte.

Wurde nun ETOMIDATE injiziert, so war zwar wieder am 11. Tag und auch am 7. Tag ein mäßig signifikanter Rückgang der Fetengewichte gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten, wichtiger erscheint jedoch, daß, trotz dieses Rückgangs an zwei Tagen, die Fetengewichte nach ETOMIDATE an allen fünf Tagen ohne Ausnahme hochsignifikant über denen nach Verabreichung des wirkstofffreien Lösungsmittels liegen.

Zusammenfassend läßt sich sagen: ETOMIDATE wirkt sich, abgesehen von zwei Ausnahmen, nämlich bei Sprague - Dawley 7. und 10. Tag, günstiger auf das Fetengewicht aus, als das reine Lösungsmittel. Bei beiden Stämmen verursachte die Behandlung am 11. Tag bei ETOMIDATE einen mäßig signifikanten, beim reinen Lösungsmittel einen hochsignifikanten Rückgang der Fetengewichte in bezug auf die Kontrollgruppe, selbst dann aber hatten die Feten noch das von LORKE (16) errechnete Durchschnittsgewicht.

3. Einfluß auf die Zahl der Resorptionen

Nach GOTTSCHESKI (4) ist jeder abgestorbene oder in Resorption befindliche Fet mißgebildet. WILSON (1) zufolge bewirkt jedes Agens, das Mißbildungen hervorruft auch eine Zunahme der embryonalen Sterblichkeit. Der Dosierungsbereich, in dem Mißbildungen vorkommen, die teratogene Zone, ist gewöhnlich ziemlich schmal, und eine geringe Dosiserhöhung führt oft zum gesamten Absterben des Keimes.

Aus diesem Grunde untersuchten wir den Uterus der Muttertiere auf Resorptionen und zogen auch diese Art von Mißbildungen zur Beurteilung der teratogenen Wirkung von ETOMIDATE heran.

Beim Stamm S p r a g u e - D a w l e y traten in der unbehandelten Kontrollgruppe 6,11 Resorptionen pro 100 Implantationen auf. Durch die Applikation des reinen Lösungsmittels ließ sich die Resorptionsquote unsignifikant auf 3,87 % verringern.

Der Zusatz von ETOMIDATE verringerte die Zahl der Resorptionen erneut unsignifikant auf 2,41 % (Fig. 5). Werden diese Mittelwerte nach den einzelnen Behandlungstagen aufgeschlüsselt (Fig. 14), so führte am 7. und 8. Tag das Lösungsmittel zu einem mäßig signifikanten Rückgang der Resorptionen gegenüber der Kontrollgruppe, an den anderen Tagen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die Zugabe von ETOMIDATE führte verglichen mit der Lösungsmittelgruppe am 11. Tag zu einem hochsignifikanten Rückgang der Resorptionen, an den Tagen 7 - 10 traten keine signifikanten Veränderungen auf. Beim Stamm W i s t a r lag bei den unbehandelten Tieren der Kontrollgruppe die Zahl der spontanen Resorptionen bei 8,30 %. Die Behandlung mit dem reinen Lösungsmittel reduzierte diesen Prozentsatz mäßig signifikant auf 4,53 %. Durch die Zugabe von ETOMIDATE veränderte sich dieser Wert nur unsignifikant auf 4,86 % (Fig. 6).

Die Aufschlüsselung nach den einzelnen Behandlungstagen (Fig. 15) ergibt bei der Lösungsmittelgruppe am 8. Tag einen mäßig signifikanten Rückgang der Resorptionen gegenüber der Kontrollgruppe. An den anderen Tagen trat keine signifikante Änderung auf. Bei den mit ETOMIDATE behandelten Tieren sank die Zahl der Resorptionen im Vergleich zur Kontrollgruppe am 7. und 10. Tag mäßig signifikant ab, an den übrigen Tagen war keine signifikante Veränderung festzustellen.

4. Skelettanomalien

a. Wirbelanomalien

Von 232 Feten der unbehandelten Sprague-Dawley Muttertiere konnten bei 2,39 % Wirbelanomalien gefunden werden. Es handelte sich dabei um vollkommen gespaaltene Wirbelkörper mit getrennten Ossifikationszentren, die nur im Lenden- und unteren Brustwirbelsäulenbereich auftraten (Fig. 5).

Sowohl die Behandlung mit reinem Lösungsmittel, als auch mit ETOMIDATE führte zum vollständigen Verschwinden der Wirbelanomalien. Von 606 Feten der mit ETOMIDATE und 595 Feten der mit Lösungsmittel behandelten Muttertiere wies kein einziger Fet derartige Wirbelanomalien auf (Fig. 5, Fig. 7), was in beiden Fällen einen hochsignifikanten Rückgang bedeutet.

Beim Stamm W i s t a r fanden wir bei den Feten der unbehandelten Kontrollgruppe 0,32 % spontane Wirbelanomalien (Fig. 6).

Weder die Applikation des wirkstofffreien Lösungsmittels, noch die Anwendung von ETOMIDATE führte zu signifikanten Änderungen.

b. Rippenanomalien

Bei den von uns beobachteten Rippenanomalien handelte es sich in den meisten Fällen um eine zusätzliche Rip-

pe oder ein zusätzliches Rippenpaar an L 1. Wenige Feten zeigten korkenzieherförmige Deformierung der Rippen mit verschiedenen Graden der Ossifikation. Nicht gezählt wurden schwach ausgebildete oder fehlende 13. Rippen, da dies nach LORKE (17) als Retardierungserscheinung zu werten ist.

Die Rate spontaner Rippenanomalien lag bei den Feten der unbehandelten Muttertiere des S p r a g u e D a w l e y - Stammes bei 1,36 %.

Das reine Lösungsmittel führte zu keiner signifikanten Änderung (Fig. 5). Die Behandlung mit ETOMIDATE führte im Mittelwert zu einem mäßig signifikanten Rückgang der Rippenanomalien auf 0,16 % (Fig. 5), jeweils in bezug auf die Kontrollgruppe.

Wesentlich empfindlicher zeigten sich die Tiere des W i s t a r - Stammes. Während die Feten der Kontrollgruppe nur 0,64 % spontane Rippenanomalien aufwiesen, bewirkte die Behandlung mit dem reinen Lösungsmittel einen mäßig signifikanten Anstieg auf 3,96 %. Die Anwendung von ETOMIDATE führte zu keiner zusätzlichen signifikanten Änderung.

Da sich die Zahl der Rippenanomalien von Lösungsmittelgruppe und ETOMIDATE - Gruppe nicht signifikant unterscheidet, dürfte der Zuwachs an Rippenanomalien bei W i s t a r allein auf den Stress bei der Injektion zurückzuführen sein, was der Kontrollgruppe erspart blieb.

5. Gesamtanomalien

Die Addition sämtlicher Anomalien, also Resorptionen, Rippenanomalien und Wirbelanomalien gegen die Zahl der Implantationen aufgetragen, ergibt die Rate der Gesamtanomalien.

Diese betrug bei den Feten der unbehandelten Muttertiere des Stammes *Sprague - Dawley* (Fig. 5) im Mittelwert 9,0 %. Bei den Feten der Lösungsmittelgruppe hingegen war sie mäßig signifikant auf 4,36 % erniedrigt. Durch Applikation von ETOMIDATE wurde die Gesamtanomalienrate hochsignifikant auf 2,57 % gesenkt.

Der Stamm *Wistar* (Fig. 6) zeigt sich insgesamt empfindlicher; schon bei den unbehandelten Tieren der Kontrollgruppe lagen die Gesamtanomalien bei 9,19 %. Sowohl die Anwendung des Lösungsmittels, als auch die von ETOMIDATE, bewirkten keine signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollwert.

Wir hatten, wie oben angegeben, die Versuchstiergruppen in zwei Hälften aufgeteilt, und die eine Hälfte mittags 12 Uhr, die andere abends 20 Uhr behandelt. Der Grund für diese Anordnung war die von SCHWIETZER (10) berichtete stärkere Empfindlichkeit der Laboratoriumsratte gegenüber Strahlenexposition am Abend als am Morgen.

Die Untersuchungen von WALTER (11) erbrachten keinen

Hinweis auf eine tageszeitlich unterschiedliche Empfindlichkeit bei Applikation von Thiopental. Auch wir konnten keineswegs eindeutige Ergebnisse erhalten. Bei keinem Stamm fanden wir signifikante Unterschiede der Gesamtanomalienraten zwischen den um 12 Uhr und den um 20 Uhr behandelten Gruppen (Fig. 15, Fig. 16).

6. Einfluß auf die Gesamtentwicklung

Um eventuell eine präzisere Aussage über die Wirkung von ETOMIDATE machen zu können, wählten wir den sehr empfindlichen Parameter der Retardierungszeichen. Repräsentativ dafür untersuchten wir die Wirbelsäule der Feten auf stärkste Wirbeleindellungen mit getrennten Ossifikationszentren, die nach LORKE Retardierungserscheinungen darstellen.

Bei S p r a g u e - D a w l e y fanden wir bei der Kontrollgruppe 6,50 % dieser starken Eindellungen. Nach Applikation von Lösungsmittel waren es 12,94 %, nach ETOMIDATE 11,05 % (Fig. 17).

Bei W i s t a r zeigten die Feten der Kontrollgruppe 11,0 % Wirbeleindellungen, die der Lösungsmittelgruppe 21,78 % und die der mit ETOMIDATE behandelten Muttertiere 22,08 % (Fig. 17).

Somit führte bei den beiden Stämmen allein die Be-

handlung mit reinem Lösungsmittel bei S p r a g u e
D a w l e y zu einem mäßig signifikanten, bei
W i s t a r zu einem hochsignifikanten Anstieg der
Retardierungserscheinungen, was wiederum auf die Ma-
nipulation und den Stress während der Behandlung zu-
rückzuführen sein muß, da sich Lösungsmittel- und
ETOMIDATE - Gruppe bei keinem der beiden Stämme sig-
nifikant unterscheiden.

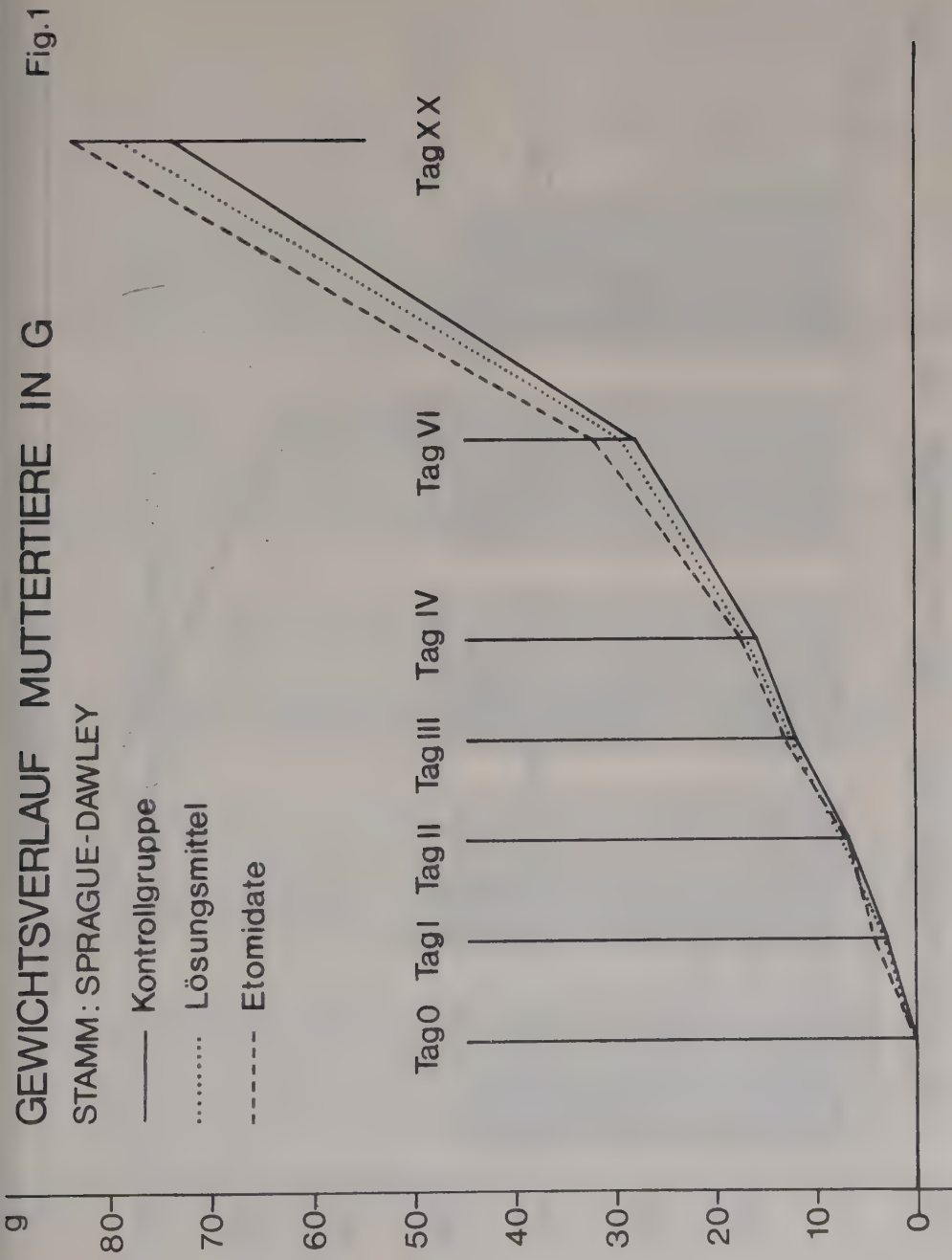
Zeichenerklärung für Fig. 1 - 17

Eto	-	Etomidate	
s	-	Lösungsmittel (Solvens)	
Kont.	-	Kontrollgruppe	

GEWICHTSVERLAUF MUTTERTIERE IN G

STAMM: SPRAGUE-DAWLEY

- Kontrollgruppe
- Lösungsmittel
- Etomidate



GEWICHTSVERLAUF MUTTERTIERE IN G

STAMM: WISTAR

- Kontrollgruppe
- Lösungsmittel
- Etomidate

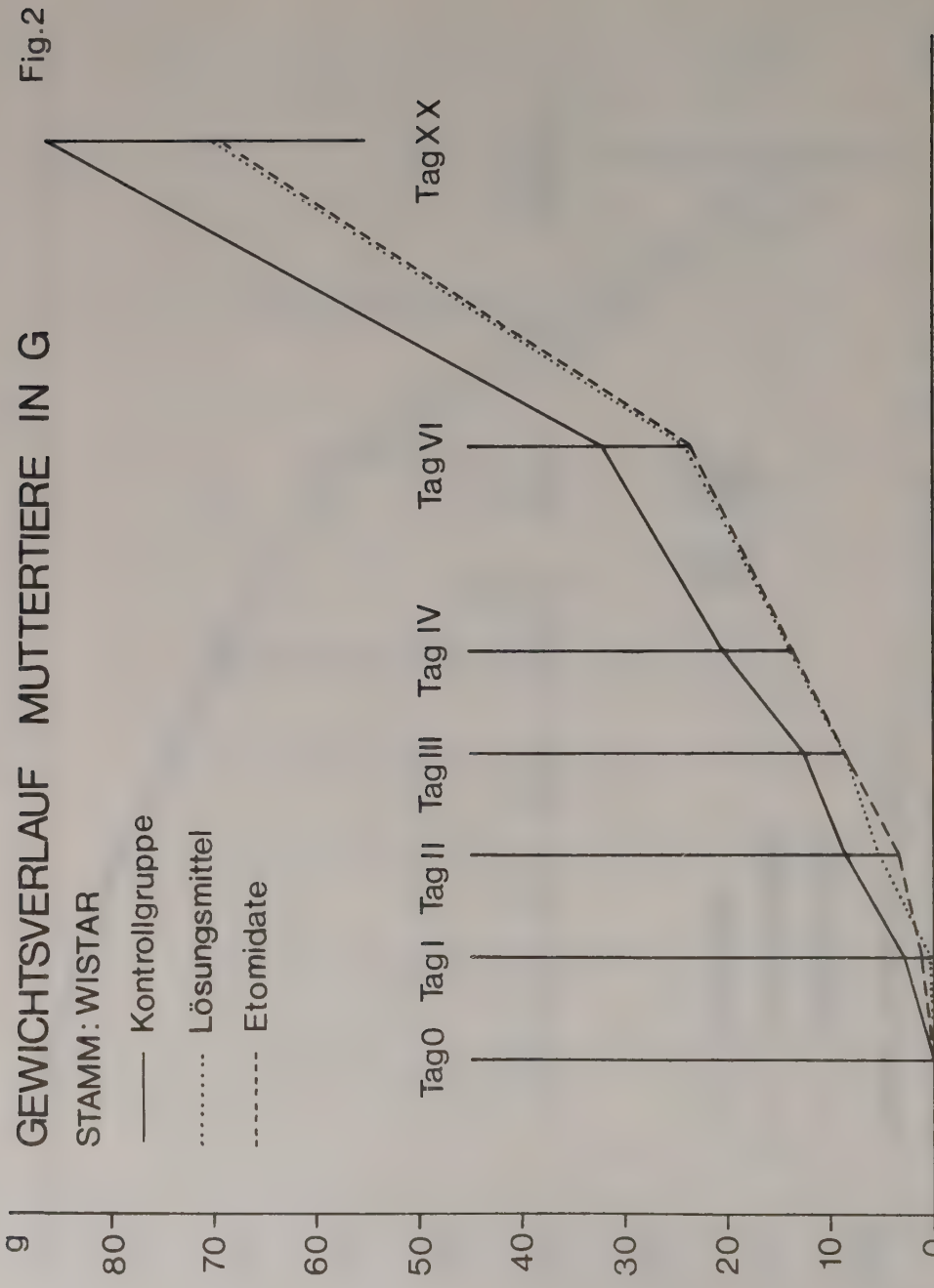
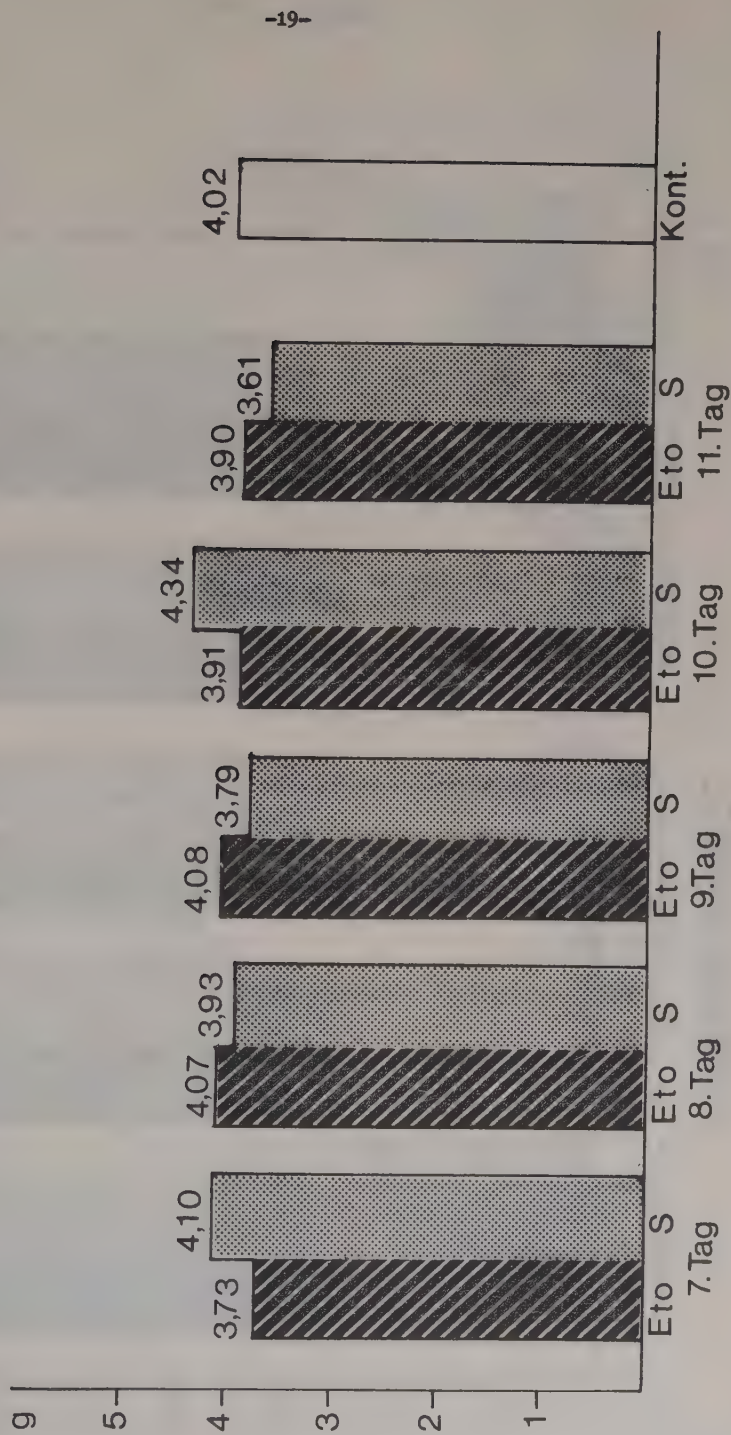


Fig.2

FETENGEWICHTE IN G

Fig. 3

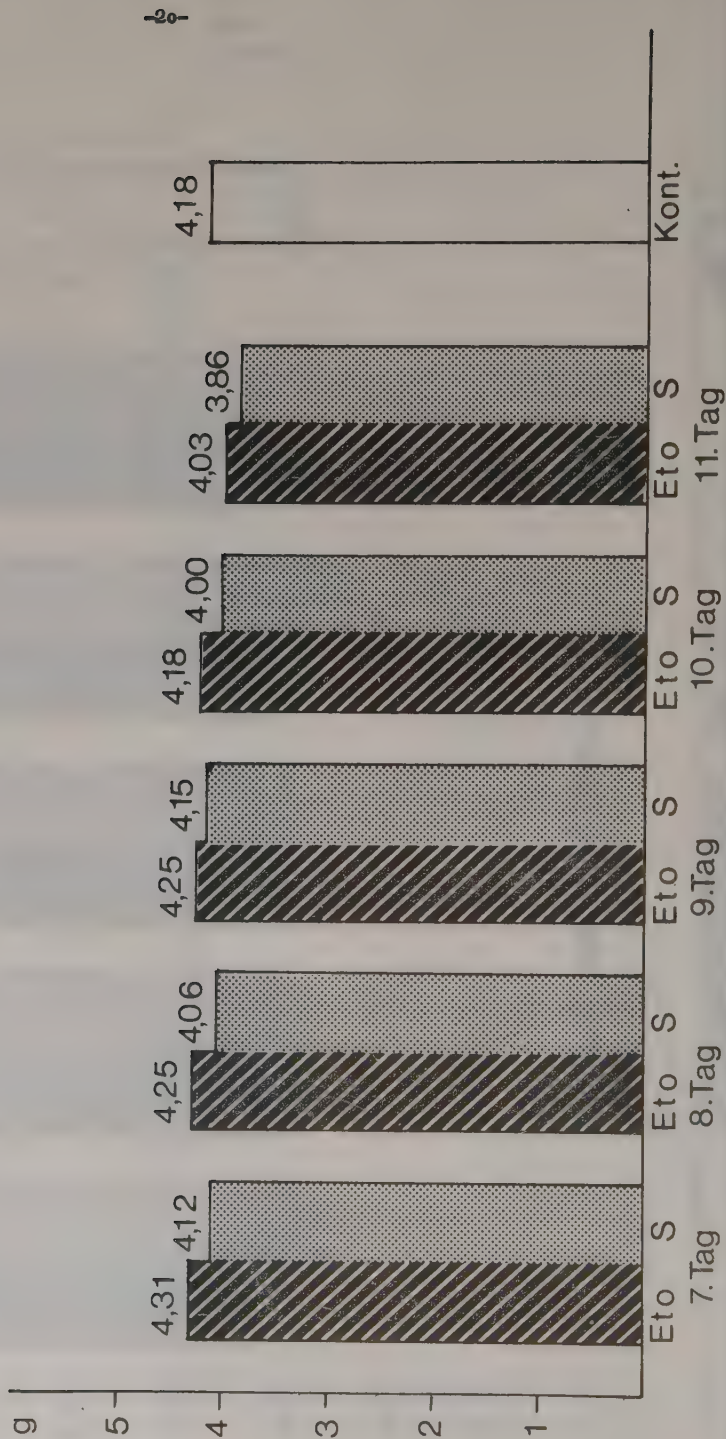
STAMM: SPRAGUE-DAWLEY



FETENGEWICHTE IN G

Fig. 4

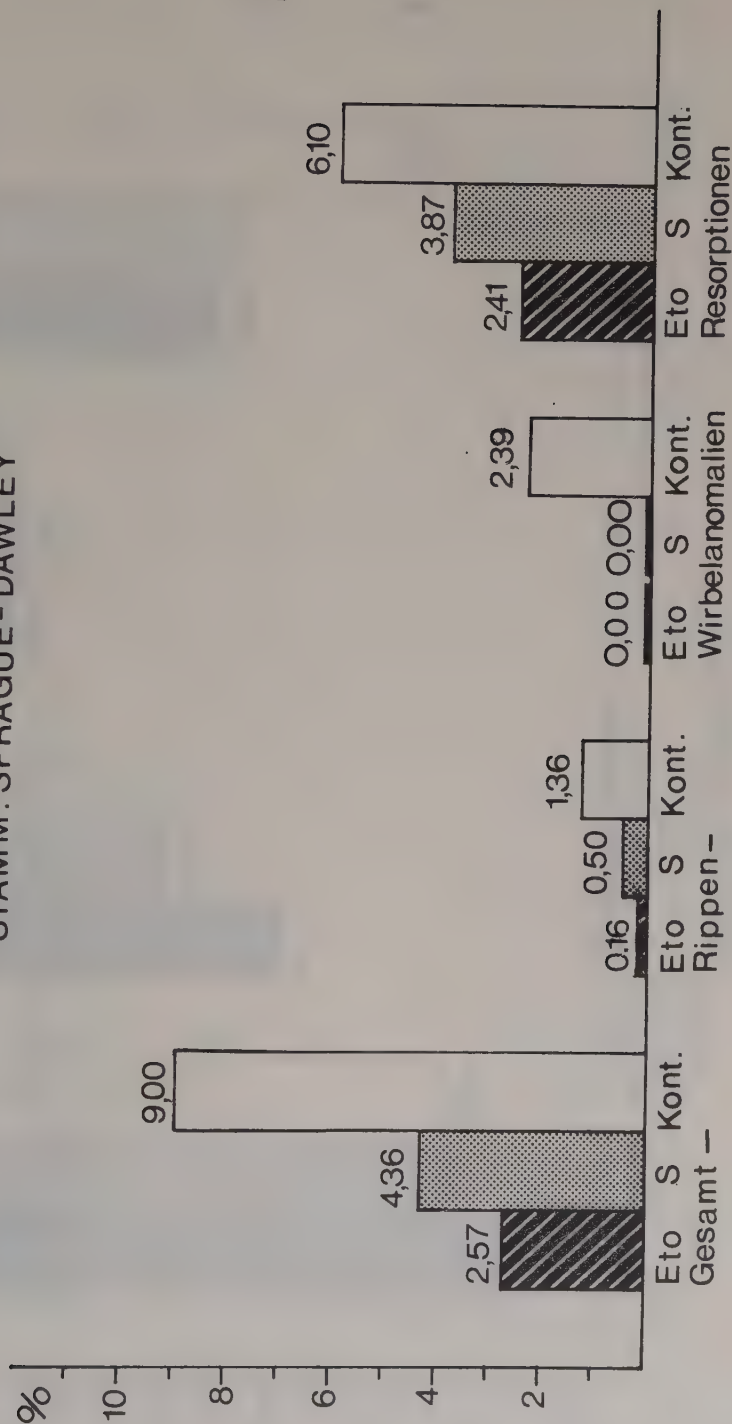
STAMM: WISTAR



MITTELWERTE

Fig.5

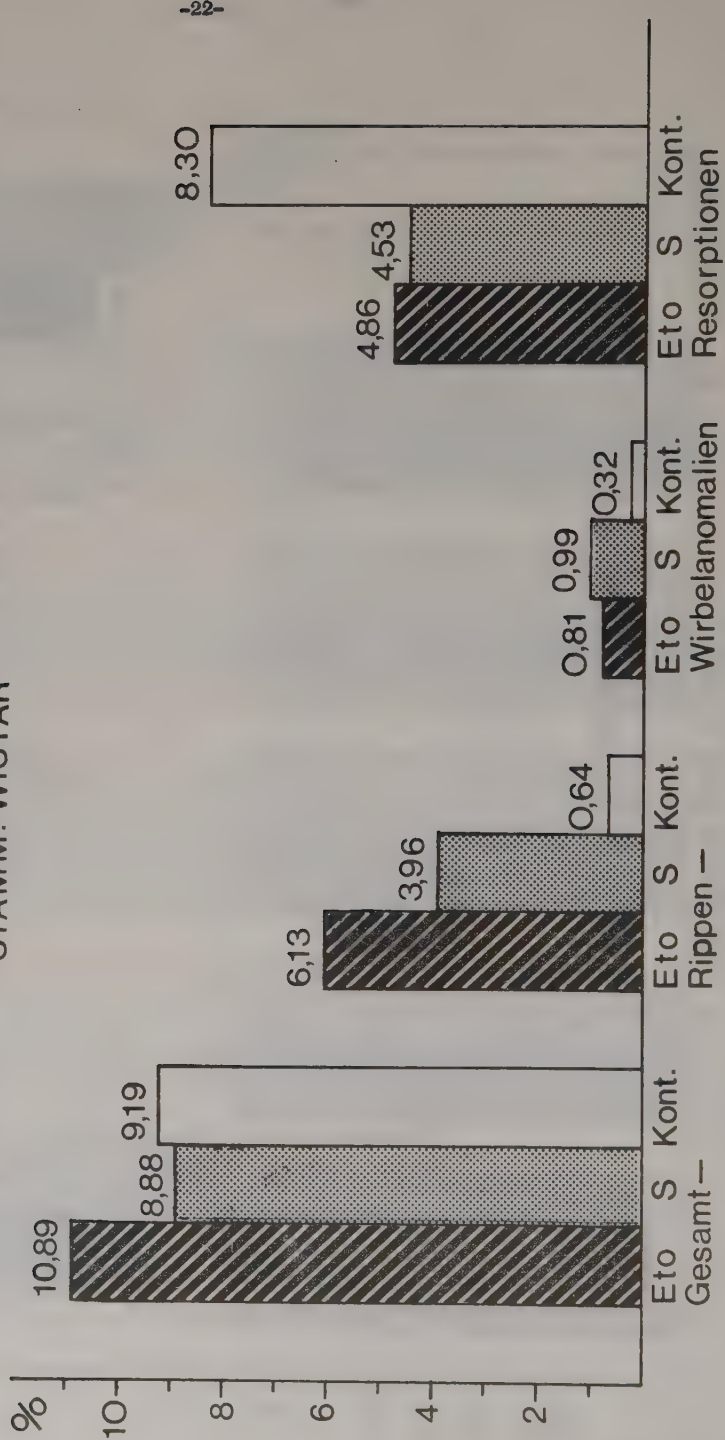
STAMM: SPRAGUE - DAWLEY



MITTELWERTE

Fig.6

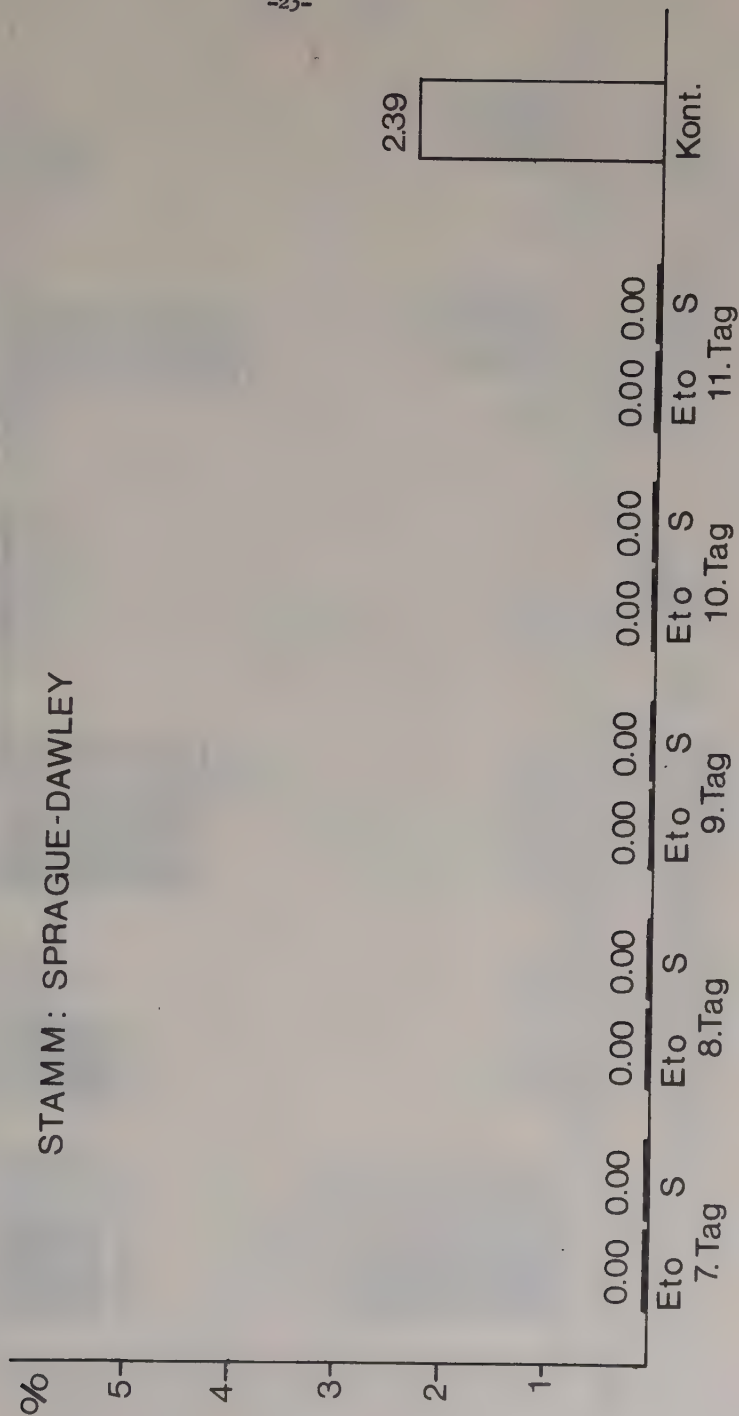
STAMM: WISTAR



WIRBELANOMALIEN IN %

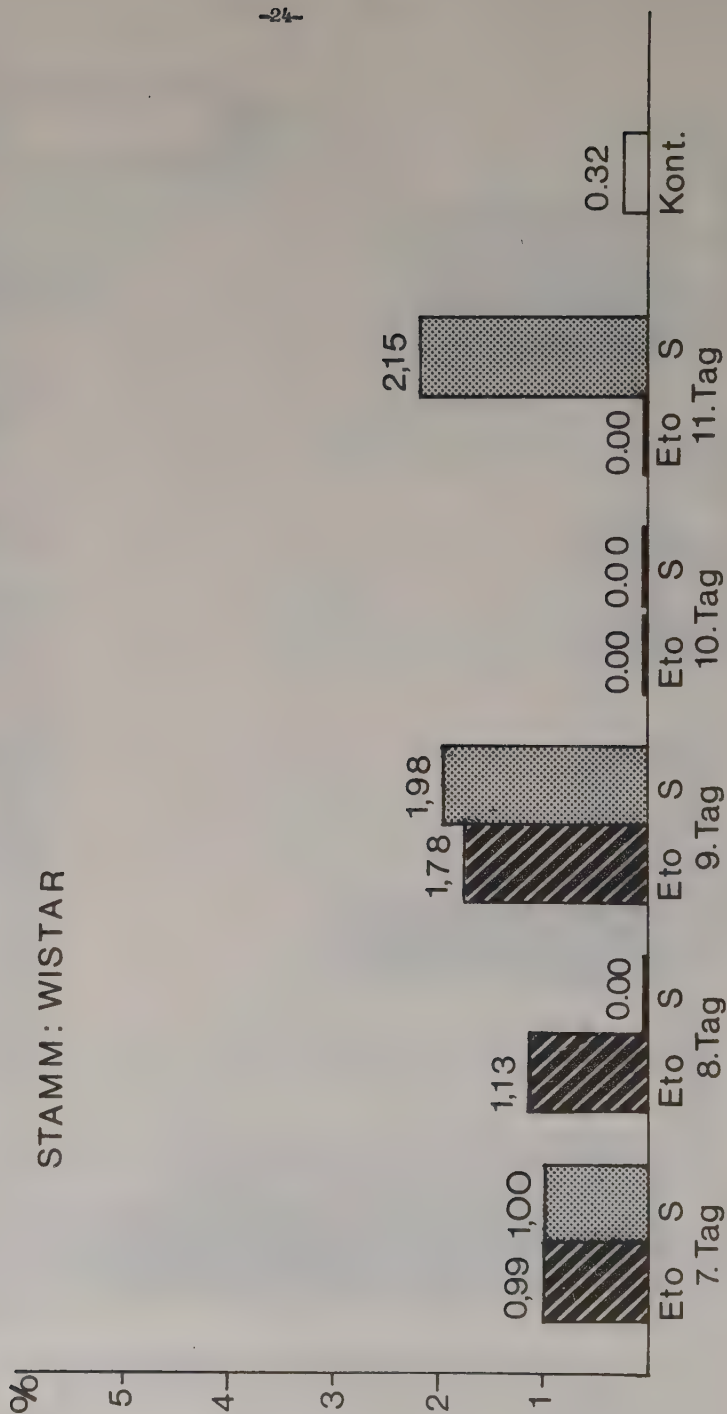
STAMM: SPRAGUE-DAWLEY

Fig. 7



WIRBELANOMALIEN IN %

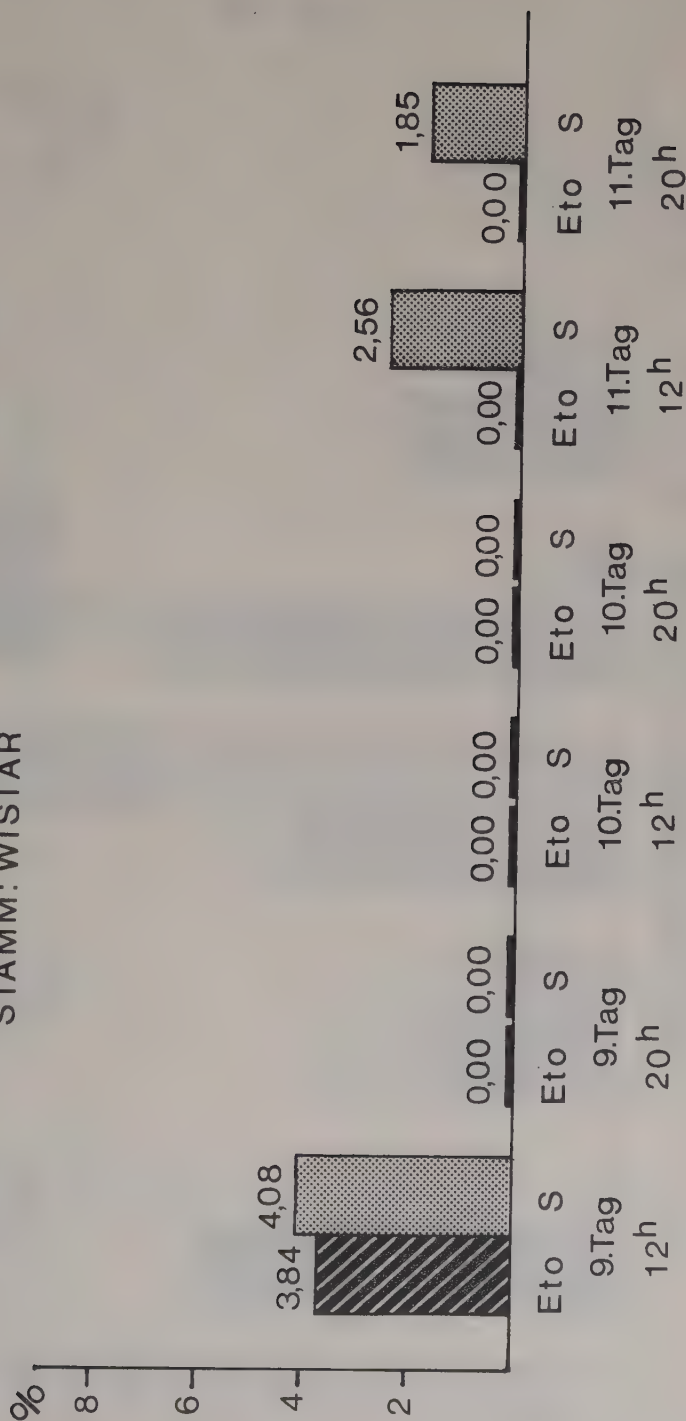
Fig.8



WIRBELANOMALIEN IN %

Fig.9

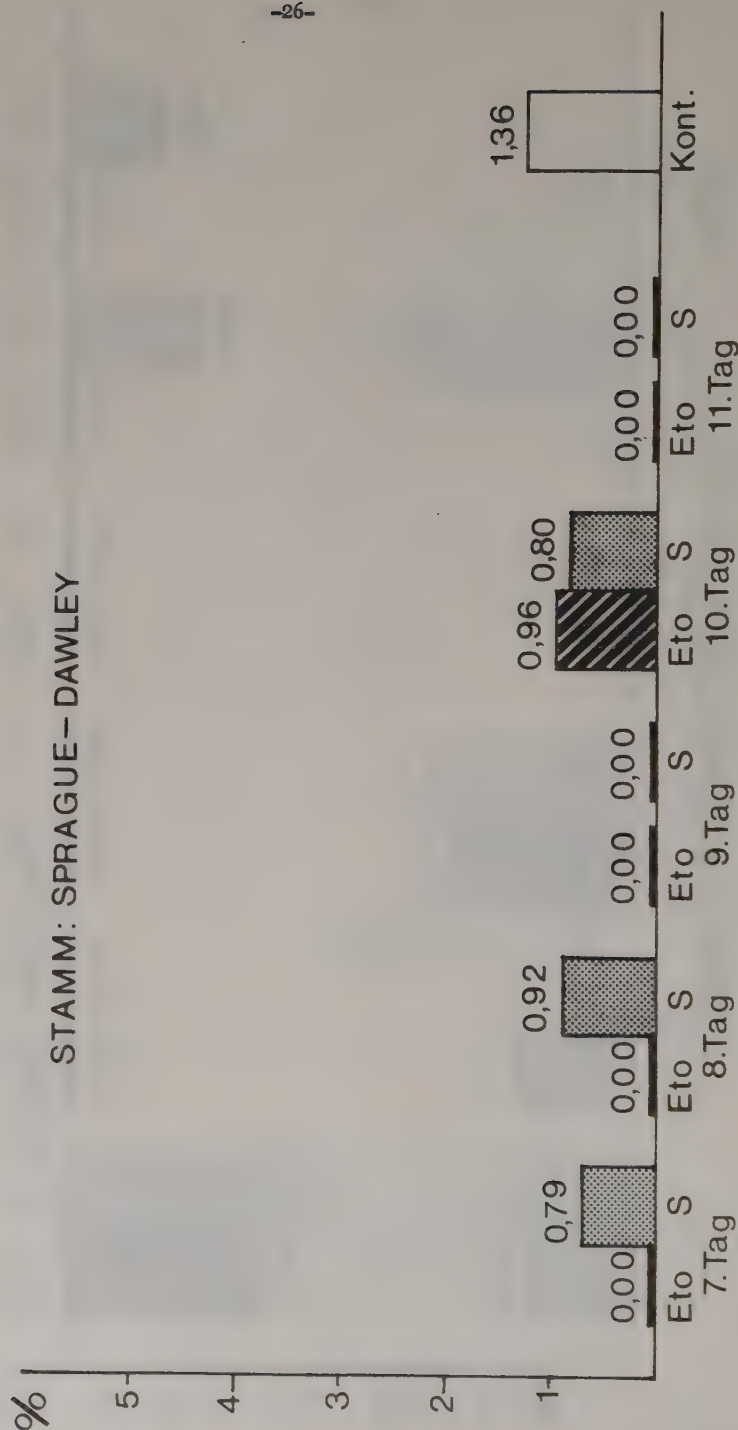
STAMM: WISTAR



RIPPENANOMALIEN IN %

Fig.10

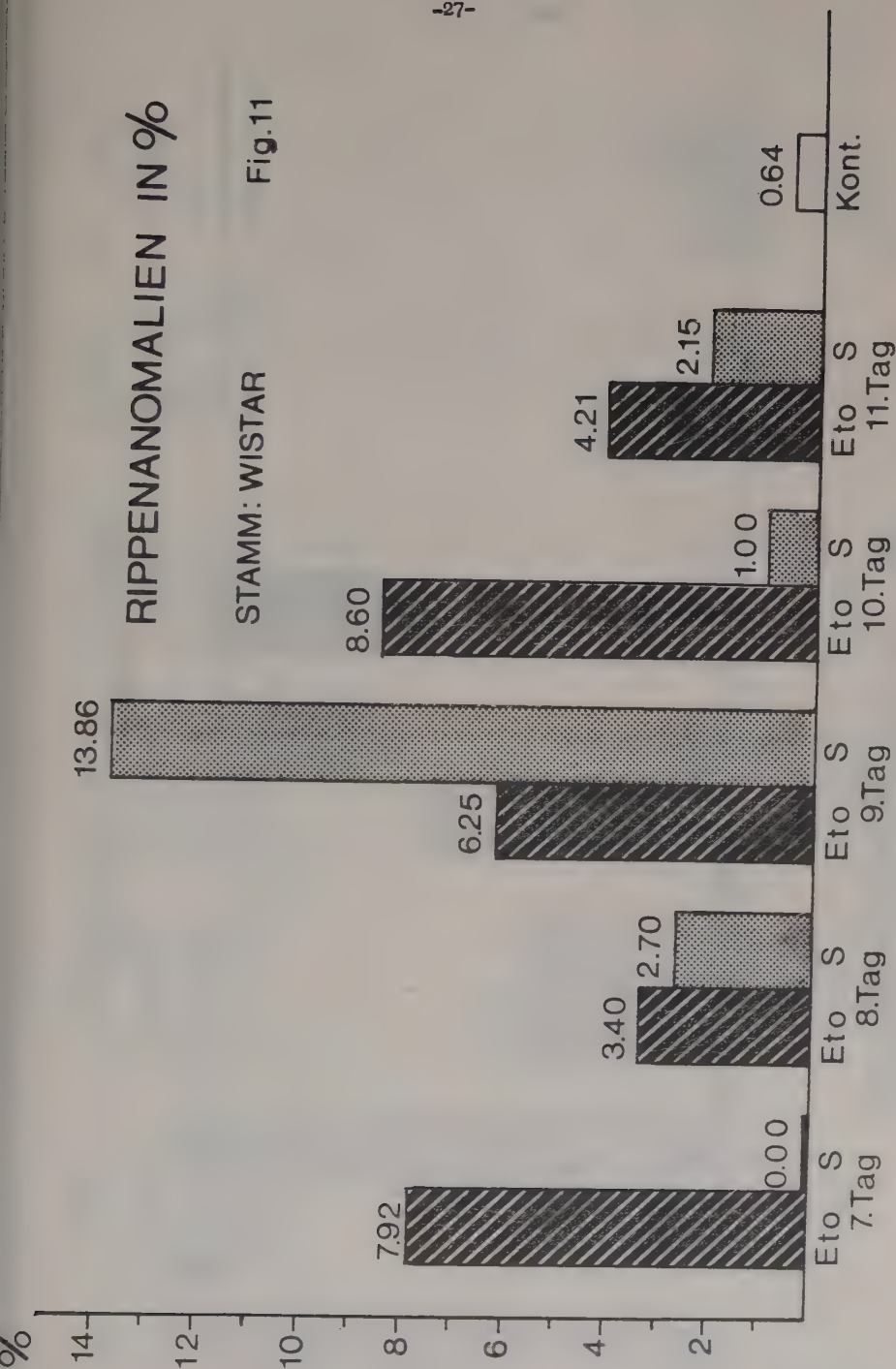
STAMM: SPRAGUE-DAWLEY



RIPPENANOMALIEN IN %

STAMM: WISTAR

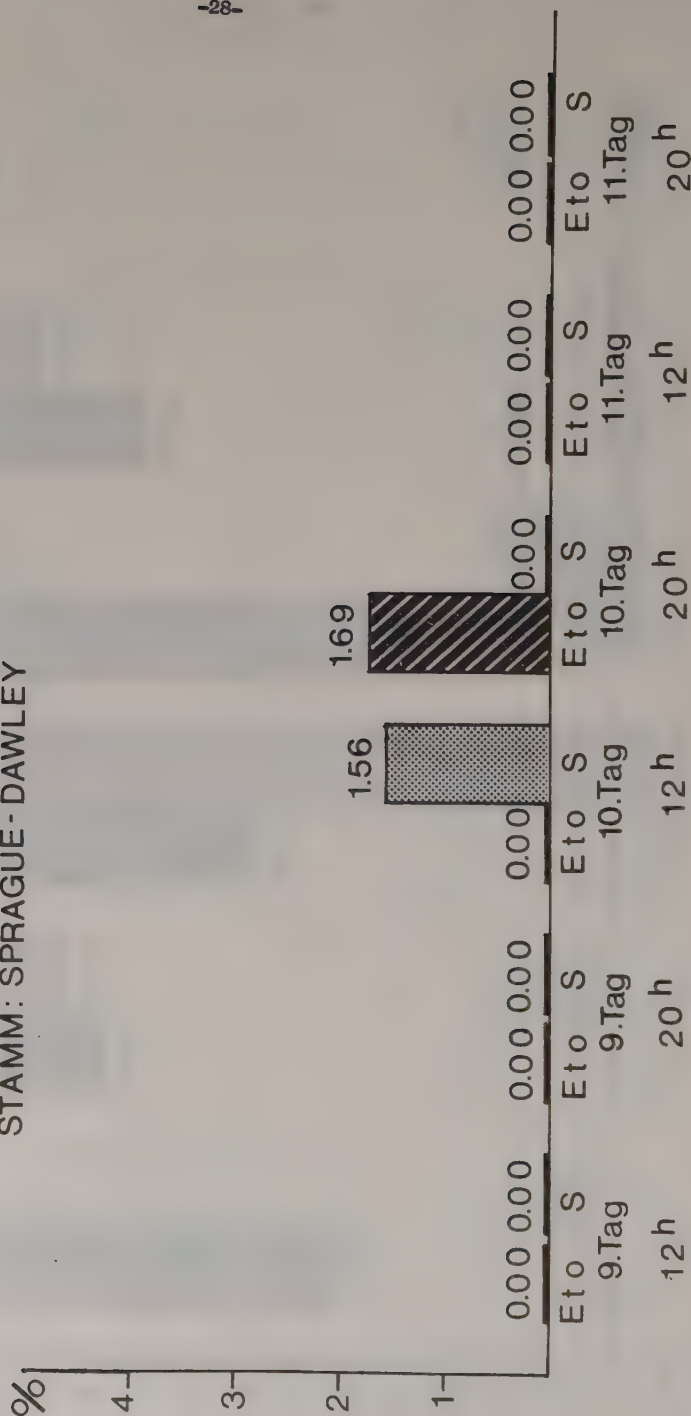
Fig.11



RIPPENANOMALIEN IN %

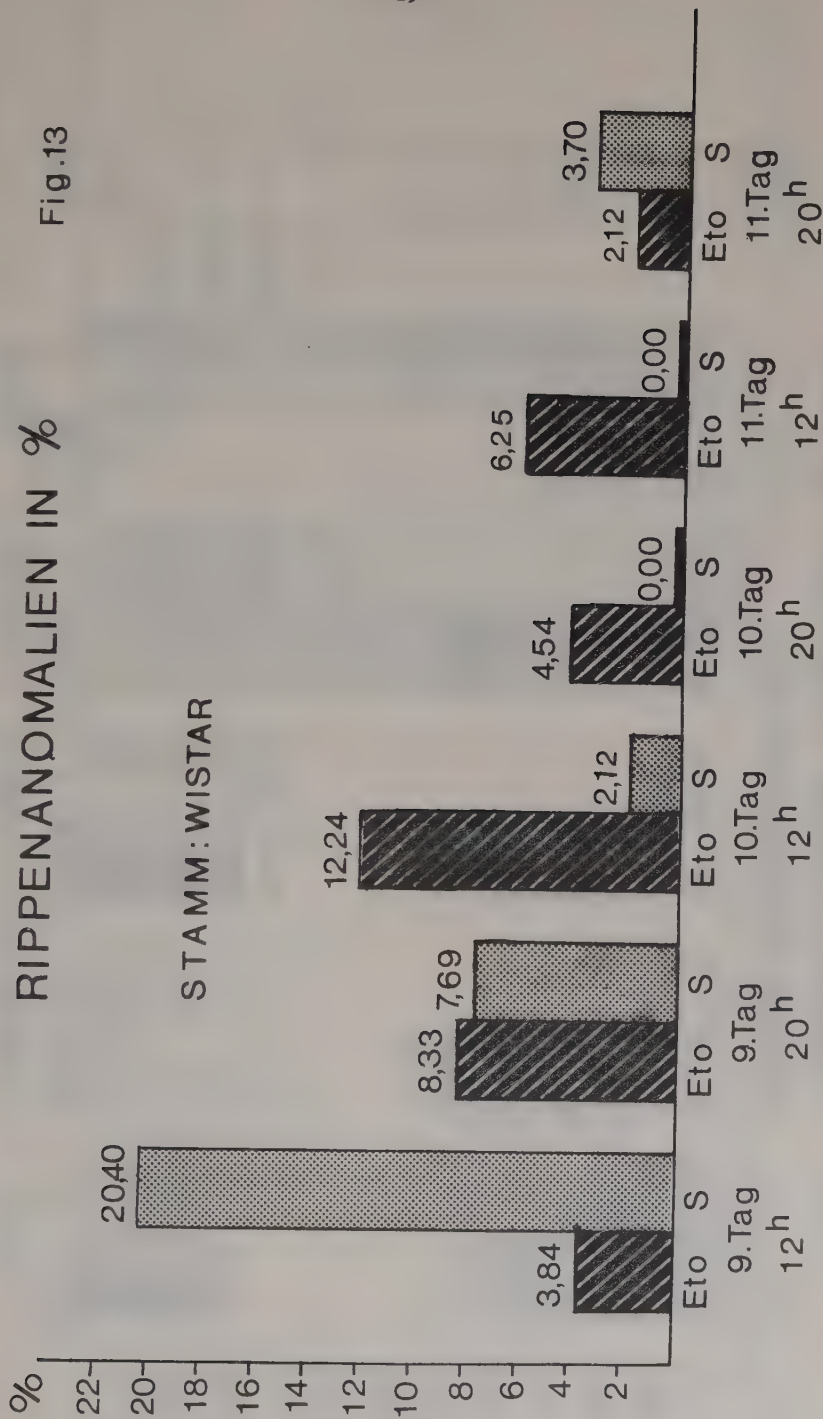
Fig.12

STAMM: SPRAGUE-DAWLEY



RIPPENANOMALIEN IN %

Fig.13



GESAMTANOMALIEN UND RESORPTIONEN PRO IMPL. IN %

STAMM: SPRAGUE-DAWLEY

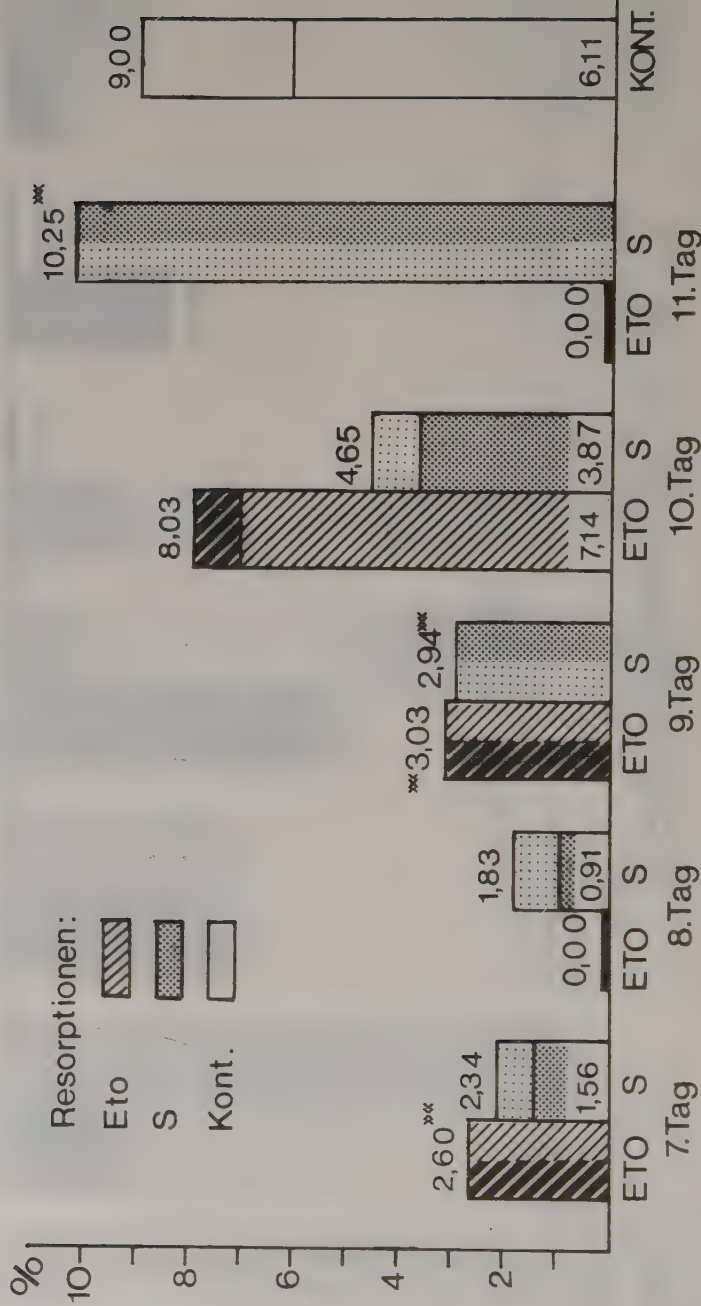


Fig. 14

GESAMTANOMALIEN UND RESORPTIONEN PRO IMPL. IN %

STAMM: WISTAR

Fig.15

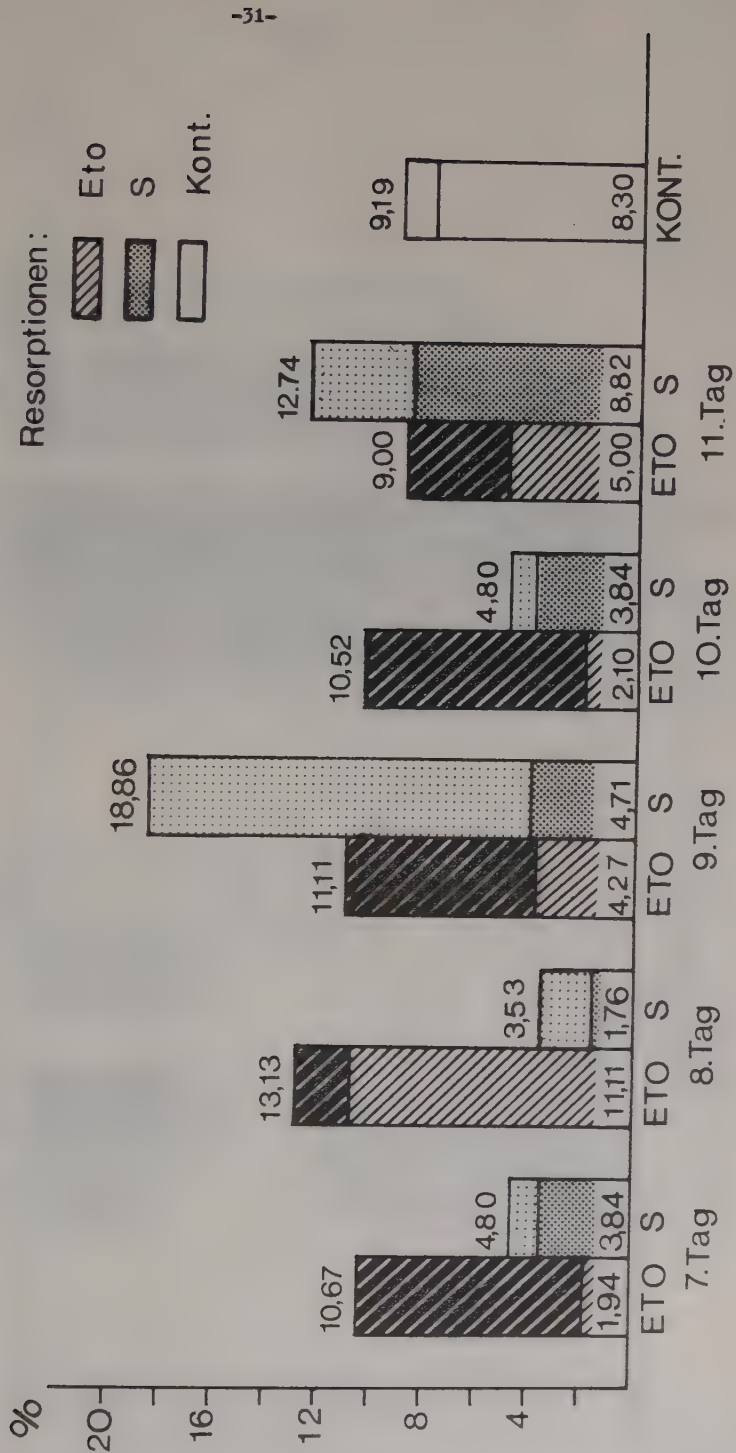
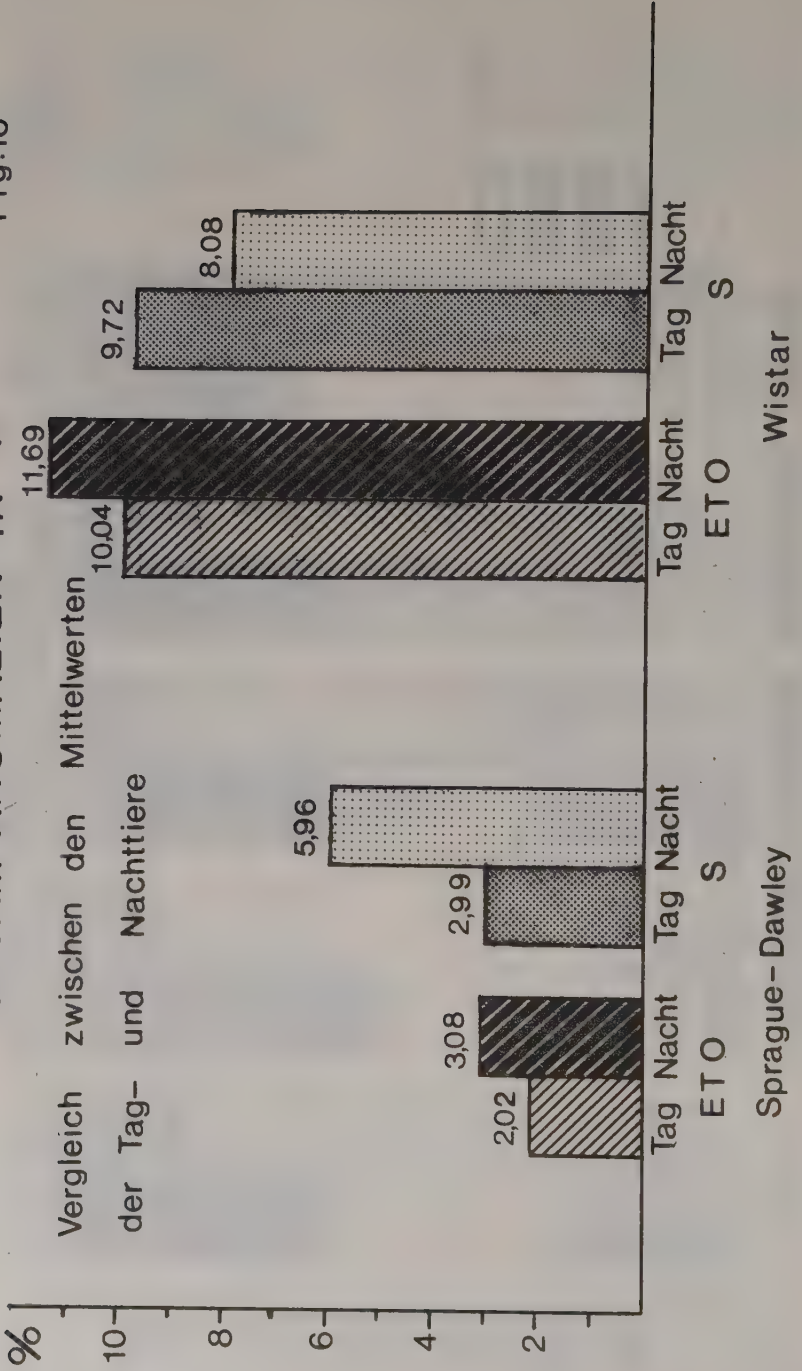


Fig.16

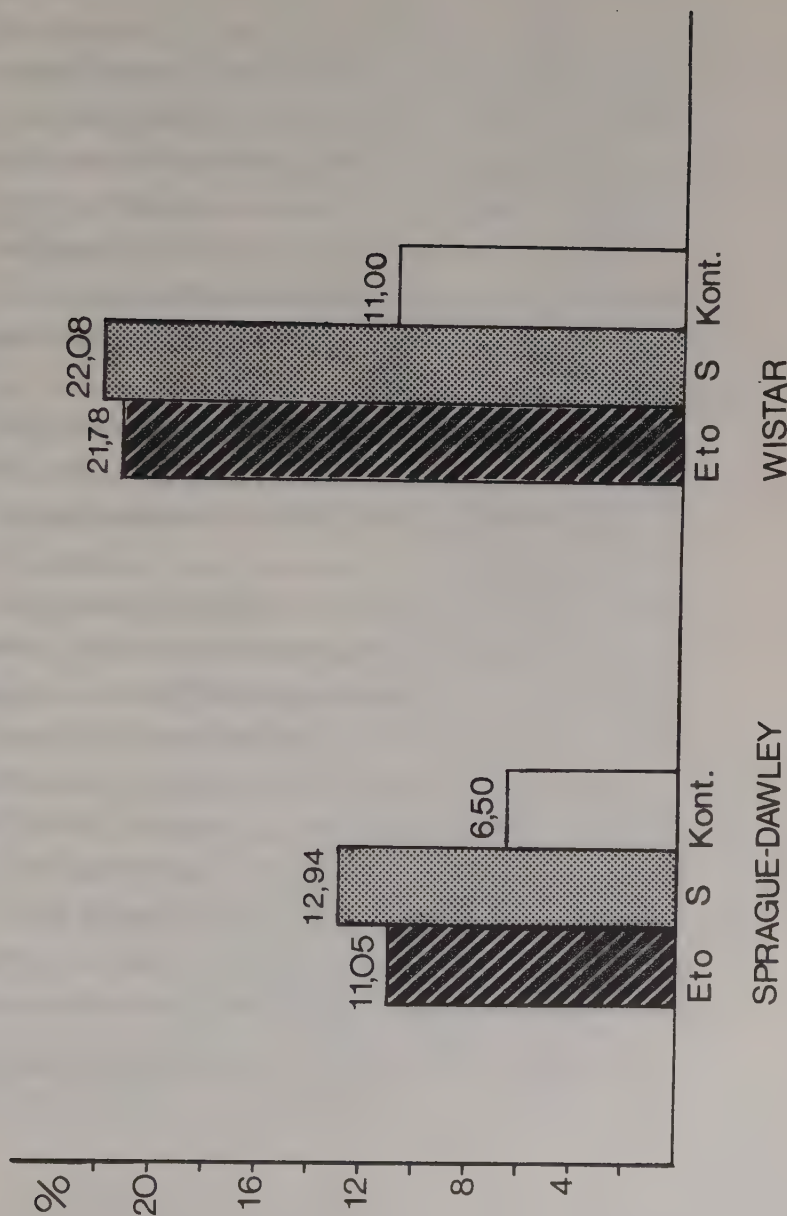
GESAMTANOMALIEN IN %



WIRBELEINDELLUNGEN IN %

Fig.17

Vergleich: Sprague-Dawley / Wistar



IV. Diskussion

Wir entschieden uns für den 7. bis 11. Tag post coitum als Behandlungszeitraum aus zwei Gründen. Erstens umfaßt er die fetale Entwicklung von der Nidation über die Ausbildung der Primitivorgane bis zur dorso-ventralen Krümmung, eine Phase, die gegenüber teratogenen Reizen sehr empfindlich ist (18,19). Zweitens wird durch eine Synchronisation des Behandlungszeitraumes ein Vergleich mit früheren Arbeiten erleichtert (11, 20).

Als eventuell teratogene Reize kamen in diesem Versuch das reine, wirkstofffreie Lösungsmittel und 12 mg pro kg Körpergewicht ETOMIDATE im Lösungsmittel gelöst zur Anwendung.

STREAN und PEER (21) haben in einer retrospektiven Studie nachgewiesen, daß Stress beim Menschen Gaumenspalten, also Mißbildungen, hervorrufen kann. Als biochemische Grundlage dafür wird das unter Einwirkung von Stress von der Nebennierenrinde im Übermaß gebildete Hydrocortison verantwortlich gemacht. BARRETT (22) fand nach i.v. Injektion von physiologischer NaCl - Lösung bei der Albinoratte eine Erhöhung des Plasmacorticosteronspiegels, und HOTTINGER (23) wies nach, daß Cortison im Tierexperiment teratogene Wirkung hat.

Alle behandelten Muttertiere waren zweifellos während

der Behandlung einem vermehrten Stress durch Greifen und Injektion ausgesetzt. Es wäre demnach zu erwarten, daß allein schon die Applikation des Lösungsmittels zum vermehrten Auftreten von Anomalien führt. Dies ist aber nur der Fall beim Stamm *Wistar* und dort nur bei den Rippenanomalien. Bei *Sprague-Dawley* wurde nach der Behandlung mit Lösungsmittel in keinem Fall eine Erhöhung der Anomalienrate gefunden.

Der bei beiden Stämmen häufig zu beobachtende Rückgang der Anomalienrate nach Behandlung mit dem Lösungsmittel, läßt sich am ehesten mit der Zusammensetzung des Lösungsmittels selbst erklären. Es könnte sein, daß auf Grund seines Glucosegehaltes das Lösungsmittel eher therapeutisch als schädigend wirkt, im Ausnahmefall bei *Wistar* Rippenanomalien, jedoch der schädigende Stressfaktor diese Wirkung wiederum überlagert.

Wurde nun ETOMIDATE appliziert, so war bei *Sprague-Dawley* einheitlich eine zusätzliche, wenn auch unsignifikante Verringerung der Anomalienzahl das Ergebnis. Bei *Wistar* lag die Zahl der Anomalien der ETOMIDATE-Gruppe im Bereich der der Lösungsmittelgruppe.

Wie eingangs erwähnt, ist nach PERSAUD (2) bei der Entstehung von Mißbildungen eine Eiweißlabilität des Feten maßgeblich beteiligt. Diese Eiweißlabili-

tät tritt während zwei kritischen Phasen auf, nämlich während der Nidation und der Placentation. Beide Phasen sind gekennzeichnet durch einen verstärkten Oxydationsprozess, der den embryonalen Syntheseleistungen vorangeht. So ist es auch nicht verwunderlich, daß es DEGENHARDT (24) gelungen ist, beim Kaninchen durch einmalige kurzandauernde O_2 - Mangel - Exposition trächtiger Tiere in der frühen Gravidität störungsempfindliche Keimareale in phasenspezifischer Abhängigkeit zu beeinflussen. Ebenso konnten INGALLS (25, 26) an der Maus, WERTHEMANN und REINIGER (27) an der Ratte und RÜBSAAMEN (28) am Amphibien- und Hühnchenkeim Mißbildungen durch O_2 - Mangel nachweisen. Nach DOENICKE et al (29) kann aber im Falle von ETOMIDATE eine Schädigung durch Hypoxie ausgeschlossen werden, da der O_2 - Partialdruck während der Narkose auf dem Ausgangspunkt bleibt und später, zum Zeitpunkt des Erwachens durch eine mäßige Hyperventilation leicht ansteigt. Auch der Blutdruck war bei über 3000 Narkoseeinleitungen mit ETOMIDATE nie wesentlich abgesunken (DOENICKE, 30; DOENICKE et al 31). Weitere physikalische, exogene Faktoren, die für eine Schädigung verantwortlich sein könnten, wie Mangeler-nährung, Dursten, Temperaturunterschiede etc. waren durch die Versuchsbedingungen ausgeschlossen. Es ist somit nicht erstaunlich, daß ETOMIDATE in keinem Fall

zu einem signifikanten Anstieg der Anomalienzahl führte.

Um das quantitative Ausmaß der durch Applikation von ETOMIDATE bewirkten Veränderungen besser bewerten zu können, scheint es angebracht, diese mit Auswirkungen ähnlicher Noxen in Relation zu setzen.

Während die Behandlung mit ETOMIDATE in unserem Experiment bei keinem Stamm zu einem Gewichtsverlust der Muttertiere führte, bewirkte nach WALTER (11) das ebenfalls i.p. verabreichte THIOPENTAL bei beiden Stämmen (ebenfalls Sprague - Dawley und Wistar) einen hochsignifikanten Gewichtsverlust, der sich durch ein vorübergehendes deutliches Abknicken der Gewichtsverlaufskurve in den Minusbereich zeigte.

Auch der Vergleich der Skelettanomalien läßt deutliche Unterschiede erkennen. Nach THIOPENTAL erhöhte sich die Zahl der spontanen Wirbelanomalien bei Sprague - Dawley von 0 % auf 4,65 %. Allerdings war Wistar in jedem Fall frei von Wirbelanomalien.

Bei den Rippenanomalien erhöhte sich der Kontrollwert von 21,41 % auf 61,76 % bei Wistar und von 8,79 % auf 18,40 % bei Sprague - Dawley.

Auch bei den Gesamtanomalien führte THIOPENTAL mindestens zu einer Verdoppelung der Spontanwerte.

DOENICKE et al (32) untersuchten die teratogene Wirkung von HALOTHAN an der Albinoratte vom Stamm

Sprague - Dawley. Appliziert wurde 0,8 % HALOTHAN mit 75 % O₂ und 25 % N₂O bei einem Flow von 2 l/min. über 12 Stunden. Gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe steigerte HALOTHAN die Resorptionsquote von 4,5 % auf 5,6 %, die Zahl der Wirbelanomalien von 1,2 % auf 6,0 %, und die der Rippenanomalien von 11,5 % auf 21,9 %.

Ähnlich dimensioniert waren die Auswirkungen von Lachgas bei der Ratte, die PAUSCH (20) untersuchte.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den Werten, die wir nach der Anwendung von ETOMIDATE fanden, zeigt, daß sich im Rahmen dieser Arbeit keinerlei Hinweise für eine teratogene Wirkung von ETOMIDATE finden lassen.

V. Zusammenfassung

1. ETOMIDATE wurde schwangeren Ratten der Stämme Sprague - Dawley und Wistar intraperitoneal injiziert, um eine eventuelle teratogene Wirkung nachzuweisen. Ebenso wurde das wirkstofffreie Lösungsmittel appliziert. Eine unbehandelte Kontrollgruppe stand von jedem Stamm zur Verfügung.
2. Das Gewicht der Muttertiere blieb nach Behandlung mit ETOMIDATE bei Sprague - Dawley vollkommen unbeeinflusst, bei Wistar war die Kurve des Gewichtsverlaufes parallel nach unten verschoben.
3. Die Fetengewichte wurden durch ETOMIDATE nicht eindeutig beeinflusst.
4. Die Anwendung von ETOMIDATE führte weder zum Ansteigen der Resorptionen, noch erhöhte es die Zahl der Skelettanomalien.
5. Ein deutlicher Unterschied in der Empfindlichkeit der Muttertiere auf Behandlung um 12 Uhr mittags oder 20 Uhr abends konnte nicht nachgewiesen werden.
6. Eine teratogene Wirkung von ETOMIDATE konnte nicht gefunden werden.

A N H A N G : TABELLEN (statistische Auswertung)

Zeichenerklärung:

- nicht signifikant
- + mäßig signifikant
($2P < 0.05$)
- ++ hochsignifikant
($2P < 0.001$)
- MW Mittelwert
- t Injektion um 12 Uhr
- n Injektion um 20 Uhr

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg KG Lösungsmittel			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 1
Behand- lungstag	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
I	50	3.160	6.846	25	3.041	3.782	-
II	"	7.840	6.221	"	6.760	4.245	-
III	"	12.400	6.630	"	11.880	4.512	-
IV	"	17.020	6.460	"	16.000	4.609	-
VI	"	29.660	7.571	"	28.040	8.105	-
XX	"	79.220	16.644	"	74.200	19.920	-

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 2
Behand- lungstag	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
I	50	4.180	5.882	25	3.041	3.782	-
II	"	6.900	6.185	"	6.760	4.245	-
III	"	12.940	7.054	"	11.880	4.512	-
IV	"	17.580	8.432	"	16.000	4.609	-
VI	"	32.200	9.787	"	28.040	8.105	-
XX	"	83.940	15.521	"	74.200	19.920	+

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel		Tab. 3
Behand- lungstag	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
I	50	4.180	5.882	50	3.160	6.846	-
II	"	6.900	6.185	"	7.840	6.221	-
III	"	12.940	7.054	"	12.400	6.630	-
IV	"	17.590	8.432	"	17.020	6.460	-
VI	"	32.200	9.787	"	29.660	7.571	-
XX	"	83.940	15.521	"	79.220	16.644	-

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg KG Lösungsmittel			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 4
Behand- lungstag	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
I	50	0.280	3.917	24	2.708	6.423	+
II	"	5.240	4.511	"	8.541	5.986	+
III	"	8.600	4.140	"	12.708	10.630	+
IV	"	13.700	4.427	"	20.208	10.266	++
VI	"	24.180	6.662	"	32.083	9.772	++
XX	"	69.840	19.049	"	86.250	13.452	++

		Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 5
Behand- lungstag	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
I	50	1.020	4.372	24	2.708	6.423	+
II	"	3.380	5.050	"	8.541	5.986	+
III	"	8.840	5.611	"	12.708	10.630	+
IV	"	13.780	6.082	"	20.208	10.266	++
VI	"	23.260	6.416	"	32.083	9.772	++
XX	"	69.620	12.845	"	86.250	13.452	++

		Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel		Tab. 6
Behand- lungstag	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Zahl der Mutter- tiere	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
I	50	1.020	4.372	50	0.280	3.917	-
II	"	3.380	5.050	"	5.240	4.511	-
III	"	8.840	5.611	"	8.600	4.140	-
IV	"	13.780	6.082	"	13.700	4.427	-
VI	"	23.260	6.416	"	24.180	6.662	-
XX	"	69.620	12.845	"	69.840	19.049	-

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg KG Lösungsmittel			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 7
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
7. Tag	126	4.106	0.549	292	4.026	0.682	-
8. Tag	108	3.975	0.357	"	"	"	-
9. Tag	132	3.795	0.364	"	"	"	++
10. Tag	124	4.344	0.707	"	"	"	++
11. Tag	105	3.614	0.637	"	"	"	++

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 8
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
7. Tag	112	3.737	0.371	292	4.026	0.682	++
8. Tag	134	4.071	0.313	"	"	"	-
9. Tag	128	4.089	0.306	"	"	"	-
10. Tag	104	3.911	0.430	"	"	"	-
11. Tag	128	3.908	0.343	"	"	"	+

Behandlungstag	Feten- zahl	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel		Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signifi- kanz
		Gewicht in g	Standard- abweichung				
7. Tag	112	3.737	0.371	126	4.106	0.549	++
8. Tag	134	4.071	0.313	108	3.975	0.357	+
9. Tag	128	4.089	0.306	132	3.795	0.364	++
10. Tag	104	3.911	0.430	124	4.344	0.707	++
11. Tag	128	3.908	0.343	105	3.614	0.637	++

Tab. 9

Behandlungstag	Feten- zahl	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg KG Lösungsmittel		Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signifi- kanz
		Gewicht in g	Standard- abweichung				
7. Tag	100	4.129	0.375	309	4.186	0.618	-
8. Tag	111	4.064	0.327	"	"	"	+
9. Tag	101	4.152	0.349	"	"	"	-
10. Tag	100	4.001	0.380	"	"	"	+
11. Tag	93	3.863	0.324	"	"	"	++

Tab. 10

		Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab. 11
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
7. Tag	101	4.318	0.347	309	4.186	0.618	+
8. Tag	88	4.258	0.328	"	"	"	-
9. Tag	112	4.259	0.324	"	"	"	-
10. Tag	93	4.183	0.334	"	"	"	-
11. Tag	95	4.035	0.380	"	"	"	+

		Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/ kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungs- mittel			Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel		Tab. 12
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standard- abweichung	Signi- fikanz
7. Tag	101	4.318	0.347	100	4.129	0.375	++
8. Tag	88	4.258	0.328	111	4.064	0.327	++
9. Tag	112	4.259	0.324	101	4.152	0.349	++
10. Tag	93	4.183	0.334	100	4.001	0.380	++
11. Tag	95	4.035	0.380	93	3.863	0.324	++

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 13
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	66	1	1,66	311	19	6,11	2,29	-
7 n	62	1	1,61	"	"	"	2,06	-
8 t	59	0	0,00	"	"	"	3,80	-
8 n	50	1	2,00	"	"	"	1,39	-
9 t	76	4	5,97	"	"	"	0,001	-
9 n	60	0	0,00	"	"	"	3,86	+
10 t	66	2	3,03	"	"	"	0,98	-
10 n	63	3	4,76	"	"	"	0,17	-
11 t	76	2	2,63	"	"	"	1,44	-
11 n	50	10	20,00	"	"	"	11,25	++

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 14
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	128	2	1,56	311	19	6,11	4,12	+
8. Tag	109	1	0,91	"	"	"	4,80	+
9. Tag	136	4	2,94	"	"	"	1,95	-
10. Tag	129	5	3,87	"	"	"	0,88	-
11. Tag	117	12	10,25	"	"	"	2,18	-
MW	619	24	3,87	"	"	"	2,34	-

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 15
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	56	3	5,35	311	19	6,11	0,048	-
7 n	59	0	0,00	"	"	"	3,80	-
8 t	65	0	0,00	"	"	"	4,18	+
8 n	69	0	0,00	"	"	"	4,44	+
9 t	66	2	3,03	"	"	"	0,98	-
9 n	66	2	3,03	"	"	"	0,98	-
10 t	46	1	2,17	"	"	"	1,17	-
10 n	66	7	10,60	"	"	"	1,71	-
11 t	64	0	0,00	"	"	"	4,12	+
11 n	64	0	0,00	"	"	"	4,12	+

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 16
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	115	3	2,60	311	19	6,11	2,10	-
8. Tag	134	0	0,00	"	"	"	8,55	+
9. Tag	132	4	3,03	"	"	"	1,78	-
10. Tag	112	8	7,14	"	"	"	0,15	-
11. Tag	128	0	0,00	"	"	"	8,17	+
MW	621	15	2,41	"	"	"	8,04	+

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Tab. 17
Behandlungstag	Impl.-stellen	Resorptionen		Impl.-stellen	Resorptionen		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7 t	56	3	5,35	66	1	1,66	1,41	-
7 n	59	0	0,00	62	1	1,61	0,96	-
8 t	65	0	0,00	59	0	0,00	1,71	-
8 n	69	0	0,00	50	1	2,00	1,39	-
9 t	66	2	3,03	76	4	5,97	0,44	-
9 n	66	2	3,03	60	0	0,00	1,85	-
10 t	46	1	2,17	66	2	3,03	0,076	-
10 n	66	7	10,60	63	3	4,76	1,54	-
11 t	64	0	0,00	76	2	2,63	1,71	-
11 n	64	0	0,00	50	10	20,00	14,03	++

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Tab. 18
Behandlungstag	Impl.-stellen	Resorptionen		Impl.-stellen	Resorptionen		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	115	3	2,60	128	2	1,56	0,33	-
8. Tag	134	0	0,00	109	1	0,91	1,23	-
9. Tag	132	4	3,03	136	4	2,94	0,002	-
10. Tag	112	8	7,14	129	5	3,87	1,25	-
11. Tag	128	0	0,00	117	12	10,25	13,80	++
MW	621	15	2,41	619	24	3,87	2,17	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 19
Behandlungstag	Impl.-stellen	Resorptionen		Impl.-stellen	Resorptionen		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7 t	60	3	5,00	337	28	8,30	0,77	-
7 n	44	1	2,27	"	"	"	2,02	-
8 t	54	1	1,85	"	"	"	2,83	-
8 n	59	1	1,69	"	"	"	3,24	-
9 t	50	1	2,00	"	"	"	2,50	-
9 n	56	4	7,14	"	"	"	0,087	-
10 t	48	1	2,08	"	"	"	2,34	-
10 n	56	3	5,35	"	"	"	0,58	-
11 t	45	6	13,33	"	"	"	1,24	-
11 n	57	3	5,26	"	"	"	0,62	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 20
Behandlungstag	Impl.-stellen	Resorptionen		Impl.-stellen	Resorptionen		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	104	4	3,84	337	28	8,30	2,35	-
8. Tag	113	2	1,76	"	"	"	5,81	+
9. Tag	106	5	4,71	"	"	"	1,51	-
10. Tag	104	4	3,84	"	"	"	2,35	-
11. Tag	102	9	8,82	"	"	"	0,027	-
MW	529	24	4,53	"	"	"	5,19	+

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 21
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	48	1	2,08	337	28	8,30	2,34	-
7 n	55	1	1,81	"	"	"	2,91	-
8 t	47	2	4,25	"	"	"	0,94	-
8 n	52	9	17,30	"	"	"	4,24	+
9 t	54	2	3,70	"	"	"	1,39	-
9 n	63	3	4,76	"	"	"	0,93	-
10 t	50	1	2,00	"	"	"	2,50	-
10 n	45	1	2,22	"	"	"	2,10	-
11 t	50	2	4,00	"	"	"	1,13	-
11 n	50	3	6,00	"	"	"	0,31	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 22
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorptionen		Impl.- stellen	Resorptionen		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	103	2	1,94	337	28	8,30	5,03	+
8. Tag	99	11	11,11	"	"	"	0,74	-
9. Tag	117	5	4,27	"	"	"	2,10	-
10. Tag	95	2	2,10	"	"	"	4,41	+
11. Tag	100	5	5,00	"	"	"	1,21	-
MW	514	25	4,86	"	"	"	4,14	+

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 23
Behandlungstag	Impl.-stellen	Resorptionen		Impl.-stellen	Resorptionen		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7 t	48	1	2,08	60	3	5,00	0,64	-
7 n	55	1	1,81	44	1	2,27	0,026	-
8 t	47	2	4,25	54	1	1,85	0,50	-
8 n	52	9	17,30	59	1	1,69	8,22	+
9 t	54	2	3,70	50	1	2,00	0,27	-
9 n	63	3	4,76	56	4	7,14	0,30	-
10 t	50	1	2,00	48	1	2,08	0,0009	-
10 n	45	1	2,22	56	3	5,35	0,64	-
11 t	50	2	4,00	45	6	13,33	2,68	-
11 n	50	3	6,00	57	3	5,26	0,027	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 24
Behandlungstag	Impl.-stellen	Resorptionen		Impl.-stellen	Resorptionen		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	103	2	1,94	104	4	3,84	0,67	-
8. Tag	99	11	11,11	113	2	1,76	7,99	+
9. Tag	117	5	4,27	106	5	4,71	0,626	-
10. Tag	95	2	2,10	104	4	3,84	0,51	-
11. Tag	100	5	5,00	102	9	8,82	1,14	-
MW	514	25	4,86	529	24	4,53	0,062	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 25
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	65	0	0,00	292	7	2,39	1,59	-
7 n	61	"	"	"	"	"	1,49	-
8 t	59	"	"	"	"	"	1,44	-
8 n	49	"	"	"	"	"	1,20	-
9 t	72	"	"	"	"	"	1,76	-
9 n	60	"	"	"	"	"	1,47	-
10 t	64	"	"	"	"	"	1,57	-
10 n	60	"	"	"	"	"	1,47	-
11 t	65	"	"	"	"	"	1,59	-
11 n	40	"	"	"	"	"	0,98	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 26
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	126	0	0,00	292	7	2,39	3,07	-
8. Tag	108	"	"	"	"	"	2,64	-
9. Tag	132	"	"	"	"	"	3,22	-
10. Tag	124	"	"	"	"	"	3,02	-
11. Tag	105	"	"	"	"	"	2,56	-
MW	595	"	"	"	"	"	14,38	++

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 27
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	53	0	0,00	292	7	2,39	1,30	-
7 n	59	"	"	"	"	"	1,44	-
8 t	65	"	"	"	"	"	1,59	-
8 n	69	"	"	"	"	"	1,69	-
9 t	64	"	"	"	"	"	1,57	-
9 n	64	"	"	"	"	"	1,57	-
10 t	45	"	"	"	"	"	1,10	-
10 n	59	"	"	"	"	"	1,44	-
11 t	64	"	"	"	"	"	1,57	-
11 n	64	"	"	"	"	"	1,57	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	112	0	0,00	292	7	2,39	2,73	-
8. Tag	134	"	"	"	"	"	3,27	-
9. Tag	128	"	"	"	"	"	3,12	-
10. Tag	104	"	"	"	"	"	2,54	-
11. Tag	128	"	"	"	"	"	3,12	-
MW	606	"	"	"	"	"	14,64	++

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 29
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	53	0	0,00	65	0	0,00	-	-
7 n	59	"	"	61	"	"	-	-
8 t	65	"	"	59	"	"	-	-
8 n	69	"	"	49	"	"	-	-
9 t	64	"	"	72	"	"	-	-
9 n	64	"	"	60	"	"	-	-
10 t	45	"	"	64	"	"	-	-
10 n	59	"	"	60	"	"	-	-
11 t	64	"	"	65	"	"	-	-
11 n	64	"	"	40	"	"	-	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague- Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 30
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	112	0	0,00	126	0	0,00	-	-
8. Tag	134	"	"	108	"	"	-	-
9. Tag	128	"	"	132	"	"	-	-
10. Tag	104	"	"	124	"	"	-	-
11. Tag	128	"	"	105	"	"	-	-
MW	606	"	"	595	"	"	-	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 31
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	57	0	0,00	309	1	0,32	0,18	-
7 n	43	1	2,32	"	"	"	2,68	-
8 t	53	0	0,00	"	"	"	0,17	-
8 n	58	0	0,00	"	"	"	0,19	-
9 t	49	2	4,08	"	"	"	7,19	+
9 n	52	0	0,00	"	"	"	0,17	-
10 t	47	0	0,00	"	"	"	0,15	-
10 n	53	0	0,00	"	"	"	0,17	-
11 t	39	1	2,56	"	"	"	3,04	-
11 n	54	1	1,85	"	"	"	1,95	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 32
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	100	1	1,00	309	1	0,32	0,71	-
8. Tag	111	0	0,00	"	"	"	0,36	-
9. Tag	101	2	1,98	"	"	"	2,88	-
10. Tag	100	0	0,00	"	"	"	0,32	-
11. Tag	93	2	2,15	"	"	"	3,22	-
MW	505	5	0,99	"	"	"	1,16	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 33
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	47	1	2,12	309	1	0,32	2,38	-
7 n	54	0	0,00	"	"	"	0,18	-
8 t	45	0	0,00	"	"	"	0,15	-
8 n	43	1	2,32	"	"	"	2,68	-
9 t	52	2	3,84	"	"	"	6,70	+
9 n	60	0	0,00	"	"	"	0,19	-
10 t	49	0	0,00	"	"	"	0,16	-
10 n	44	0	0,00	"	"	"	0,14	-
11 t	48	0	0,00	"	"	"	0,16	-
11 n	47	0	0,00	"	"	"	0,15	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 34
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	101	1	0,99	309	1	0,32	0,70	-
8. Tag	88	1	1,13	"	"	"	0,90	-
9. Tag	112	2	1,78	"	"	"	2,48	-
10. Tag	93	0	0,00	"	"	"	0,30	-
11. Tag	95	0	0,00	"	"	"	0,31	-
MW	489	4	0,81	"	"	"	0,74	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 35
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	47	1	2,12	57	0	0,00	1,22	-
7 n	54	0	0,00	43	1	2,32	1,27	-
8 t	45	0	0,00	53	0	0,00	-	-
8 n	43	1	2,32	58	0	0,00	1,36	-
9 t	52	2	3,84	49	2	4,08	0,0037	-
9 n	60	0	0,00	52	0	0,00	-	-
10 t	49	0	0,00	47	0	0,00	-	-
10 n	44	0	0,00	53	0	0,00	-	-
11 t	48	0	0,00	39	1	2,56	1,25	-
11 n	47	0	0,00	54	1	1,85	0,88	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 36
Behandlungstag	Feten- zahl	Wirbelanomalien		Feten- zahl	Wirbelanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	101	1	0,99	100	1	1,0	0,00005	-
8. Tag	88	1	1,13	111	0	0,00	1,27	-
9. Tag	112	2	1,78	101	2	1,98	0,011	-
10. Tag	93	0	0,00	100	0	0,00	-	-
11. Tag	95	0	0,00	93	2	2,15	2,06	-
MW	489	4	0,81	505	5	0,99	0,082	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 37
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	65	0	0,00	292	4	1,36	0,90	-
7 n	61	1	1,63	"	"	"	0,026	-
8 t	59	0	0,00	"	"	"	0,82	-
8 n	49	1	2,04	"	"	"	0,13	-
9 t	72	0	0,00	"	"	"	1,00	-
9 n	60	0	0,00	"	"	"	0,83	-
10 t	64	1	1,56	"	"	"	0,014	-
10 n	60	0	0,00	"	"	"	0,83	-
11 t	65	0	0,00	"	"	"	0,90	-
11 n	40	0	0,00	"	"	"	0,55	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 38
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	126	1	0,79	292	4	1,36	0,25	-
8. Tag	108	1	0,92	"	"	"	0,13	-
9. Tag	132	0	0,00	"	"	"	1,83	-
10. Tag	124	1	0,80	"	"	"	0,23	-
11. Tag	105	0	0,00	"	"	"	1,45	-
MW	595	3	0,50	"	"	"	1,87	-

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 39
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	53	0	0,00	292	4	1,36	0,73	-
7 n	59	0	0,00	"	"	"	0,82	-
8 t	65	0	0,00	"	"	"	0,90	-
8 n	69	0	0,00	"	"	"	0,96	-
9 t	64	0	0,00	"	"	"	0,89	-
9 n	64	0	0,00	"	"	"	0,89	-
10 t	45	0	0,00	"	"	"	0,62	-
10 n	59	1	1,69	"	"	"	0,037	-
11 t	64	0	0,00	"	"	"	0,89	-
11 n	64	0	0,00	"	"	"	0,89	-

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 40
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	112	0	0,00	292	4	1,36	1,55	-
8. Tag	134	0	0,00	"	"	"	1,85	-
9. Tag	128	0	0,00	"	"	"	1,77	-
10. Tag	104	1	0,96	"	"	"	0,10	-
11. Tag	128	0	0,00	"	"	"	1,77	-
MW	606	1	0,16	"	"	"	5,17	+

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 41
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	53	0	0,00	56	0	0,00	-	-
7 n	59	0	0,00	61	1	1,63	0,98	-
8 t	65	0	0,00	59	0	0,00	-	-
8 n	69	0	0,00	49	1	2,04	1,42	-
9 t	64	0	0,00	72	0	0,00	-	-
9 n	64	0	0,00	60	0	0,00	-	-
10 t	45	0	0,00	64	1	1,56	0,71	-
10 n	59	1	1,69	60	0	0,00	1,03	-
11 t	64	0	0,00	65	0	0,00	-	-
11 n	64	0	0,00	40	0	0,00	-	-

	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 42
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	112	0	0,00	126	1	0,79	0,89	-
8. Tag	134	0	0,00	108	1	0,92	1,25	-
9. Tag	128	0	0,00	132	0	0,00	-	-
10. Tag	104	1	0,96	124	1	0,80	0,016	-
11. Tag	128	0	0,00	105	0	0,00	-	-
MW	606	1	0,16	595	3	0,50	1,04	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 43
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	57	0	0,00	309	2	0,64	0,37	-
7 n	43	0	0,00	"	"	"	0,28	-
8 t	53	0	0,00	"	"	"	0,34	-
8 n	58	3	5,17	"	"	"	7,44	+
9 t	49	10	20,4	"	"	"	51,00	++
9 n	52	4	7,69	"	"	"	13,52	++
10 t	47	1	2,12	"	"	"	1,07	-
10 n	53	0	0,00	"	"	"	0,34	-
11 t	39	0	0,00	"	"	"	0,25	-
11 n	54	2	3,70	"	"	"	3,94	+

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 44
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	100	0	0,00	309	2	0,64	0,65	-
8. Tag	111	3	2,70	"	"	"	2,93	-
9. Tag	101	14	13,86	"	"	"	35,40	++
10. Tag.	100	1	1,00	"	"	"	0,13	-
11. Tag	93	2	2,15	"	"	"	1,64	-
MW	505	20	3,96	"	"	"	8,00	+

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 45
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien N %		Feten- zahl	Rippenanomalien N %		Chi ²	Signi- fikanz
7 t	47	4	8,51	309	2	0,64	15,22	++
7 n	54	4	7,40	"	"	"	12,92	++
8 t	45	0	0,00	"	"	"	0,29	-
8 n	43	3	6,97	"	"	"	10,80	+
9 t	52	2	3,84	"	"	"	4,16	+
9 n	60	5	8,33	"	"	"	15,95	++
10 t	49	6	12,24	"	"	"	26,04	++
10 n	44	2	4,54	"	"	"	5,22	+
11 t	48	3	6,25	"	"	"	9,44	+
11 n	47	1	2,12	"	"	"	1,07	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 46
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien N %		Feten- zahl	Rippenanomalien N %		Chi ²	Signi- fikanz
7. Tag	101	8	7,92	309	2	0,64	16,90	++
8. Tag	88	3	3,40	"	"	"	4,20	+
9. Tag	112	7	6,25	"	"	"	12,33	++
10. Tag	93	8	8,60	"	"	"	18,60	++
11. Tag	95	4	4,21	"	"	"	6,31	+
MW	489	30	6,13	"	"	"	14,81	++

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 47
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signifi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	47	4	8,51	57	0	0,00	5,05	+
7 n	54	4	7,40	43	0	0,00	3,32	-
8 t	45	0	0,00	53	0	0,00	-	-
8 n	43	3	6,97	58	3	5,17	0,14	-
9 t	52	2	3,84	49	10	20,40	6,61	+
9 n	60	5	8,33	52	4	7,69	0,015	-
10 t	49	6	12,24	47	1	2,12	3,63	-
10 n	44	2	4,54	53	0	0,00	2,46	-
11 t	48	3	6,25	39	0	0,00	2,52	-
11 n	47	1	2,12	54	2	3,27	0,22	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 48
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien		Feten- zahl	Rippenanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	101	8	7,92	100	0	0,00	8,25	+
8. Tag	88	3	3,40	111	3	2,70	0,084	-
9. Tag	112	7	6,25	101	14	13,86	3,46	-
10. Tag	93	8	8,60	100	1	1,00	6,26	+
11. Tag	95	4	4,21	93	2	2,15	0,65	-
MW	489	30	6,13	505	20	3,96	2,46	-

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 49
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	66	1	1,51	311	28	9,00	4,30	+
7 n	62	2	3,22	"	"	"	2,33	-
8 t	59	0	0,00	"	"	"	5,75	+
8 n	50	2	4,00	"	"	"	1,42	-
9 t	76	4	5,26	"	"	"	1,13	-
9 n	60	0	0,00	"	"	"	5,84	+
10 t	66	3	4,54	"	"	"	1,43	-
10 n	63	3	4,76	"	"	"	1,24	-
11 t	67	2	2,98	"	"	"	2,73	-
11 n	50	10	20,00	"	"	"	5,53	+

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 50
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	128	3	2,34	311	28	9,00	6,13	+
8. Tag	109	2	1,83	"	"	"	6,25	+
9. Tag	136	4	2,94	"	"	"	5,23	+
10. Tag	129	6	4,65	"	"	"	2,42	-
11. Tag	117	12	10,25	"	"	"	0,16	-
MW	619	27	4,36	"	"	"	8,01	+

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 51
Behandlungstag	Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7 t	56	3	5,35	311	28	9,00	0,82	-
7 n	59	0	0,00	"	"	"	5,75	+
8 t	65	0	0,00	"	"	"	6,32	+
8 n	69	0	0,00	"	"	"	6,71	+
9 t	66	2	3,03	"	"	"	2,65	-
9 n	66	2	3,03	"	"	"	2,65	-
10 t	46	1	2,17	"	"	"	2,50	-
10 n	66	8	12,12	"	"	"	0,61	-
11 t	64	0	0,00	"	"	"	6,23	+
11 n	64	0	0,00	"	"	"	6,23	+

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab. 52
Behandlungstag	Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	115	3	2,60	311	28	9,00	5,09	+
8. Tag	134	0	0,00	"	"	"	12,87	++
9. Tag	132	4	3,03	"	"	"	4,93	+
10. Tag	112	9	8,03	"	"	"	0,097	-
11. Tag	128	0	0,00	"	"	"	12,31	++
MW	621	16	2,57	"	"	"	19,00	++

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 12 mg/kg
KG Etomidate in 10 ml/kg
KG Lösungsmittel

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
KG Lösungsmittel

Tab. 53

Behandlungstag	Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7 t	56	3	5,35	66	1	1,51	1,41	-
7 n	59	0	0,00	62	2	3,22	1,94	-
8 t	65	0	0,00	59	0	0,00	-	-
8 n	69	0	0,00	50	2	4,00	2,81	-
9 t	66	2	3,03	76	4	5,26	0,44	-
9 n	66	2	3,03	60	0	0,00	2,15	-
10 t	46	1	2,17	66	3	4,54	0,97	-
10 n	66	8	12,12	63	3	4,76	2,24	-
11 t	64	0	0,00	67	2	2,98	1,94	-
11 n	64	0	0,00	50	10	20,00	14,03	++

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 12 mg/kg
KG Etomidate in 10 ml/kg
KG Lösungsmittel

Stamm: Sprague-Dawley
Behandlung mit 10 ml/kg
KG Lösungsmittel

Tab. 54

Behandlungstag	Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Impl.-stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signifikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	115	3	2,60	128	3	2,34	0,018	-
8. Tag	134	0	0,00	109	2	1,83	2,48	-
9. Tag	132	4	3,03	136	4	2,94	0,0018	-
10. Tag	112	9	8,03	129	6	4,65	1,18	-
11. Tag	128	0	0,00	117	12	10,25	13,80	++
MW	621	16	2,57	619	27	4,36	2,95	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 55
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	60	3	5,00	337	31	9,19	1,15	-
7 n	44	2	4,54	"	"	"	1,07	-
8 t	54	1	1,85	"	"	"	3,34	-
8 n	59	3	5,08	"	"	"	1,08	-
9 t	50	12	24,00	"	"	"	9,66	+
9 n	56	8	14,28	"	"	"	1,39	-
10 t	48	2	4,16	"	"	"	1,36	-
10 n	56	3	5,35	"	"	"	0,90	-
11 t	45	7	15,55	"	"	"	1,79	-
11 n	57	6	10,52	"	"	"	0,10	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 56
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	104	5	4,80	337	31	9,19	2,04	-
8. Tag	113	4	3,53	"	"	"	3,78	-
9. Tag	106	20	18,86	"	"	"	7,40	+
10. Tag	104	5	4,80	"	"	"	2,04	-
11. Tag	102	13	12,74	"	"	"	1,09	-
MW	529	47	8,88	"	"	"	0,025	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 57
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	48	6	12,5	337	31	9,19	0,53	-
7 n	55	5	9,09	"	"	"	0,00066	-
8 t	47	2	4,25	"	"	"	1,28	-
8 n	52	11	21,15	"	"	"	6,69	+
9 t	54	5	9,25	"	"	"	0,0002	-
9 n	63	8	12,69	"	"	"	0,74	-
10 t	50	7	14,0	"	"	"	1,13	-
10 n	45	3	6,66	"	"	"	0,31	-
11 t	50	5	10,00	"	"	"	0,033	-
11 n	50	4	8,00	"	"	"	0,076	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 58
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	103	11	10,67	337	31	9,19	0,20	-
8. Tag	99	13	13,13	"	"	"	1,30	-
9. Tag	117	13	11,11	"	"	"	0,36	-
10. Tag	95	10	10,52	"	"	"	0,15	-
11. Tag	100	9	9,00	"	"	"	0,0037	-
MW	514	56	10,89	"	"	"	0,64	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 59
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7 t	48	6	12,50	60	3	5,00	1,96	-
7 n	55	5	9,09	44	2	4,54	0,77	-
8 t	47	2	4,25	54	1	1,85	0,50	-
8 n	52	11	21,15	59	3	5,08	6,48	+
9 t	54	5	9,25	50	12	24,00	4,13	+
9 n	63	8	12,69	56	8	14,28	0,064	-
10 t	50	7	14,00	48	2	4,16	2,54	-
10 n	45	3	6,66	56	3	5,35	0,077	-
11 t	50	5	10,00	45	7	15,55	0,66	-
11 n	50	4	8,00	57	6	10,52	0,20	-

	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 60
Behandlungstag	Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Impl.- stellen	Gesamtanomalien		Chi ²	Signi- fikanz
		N	%		N	%		
7. Tag	103	11	10,67	104	5	4,80	2,50	-
8. Tag	99	13	13,13	113	4	3,53	6,58	+
9. Tag	117	13	11,11	106	20	18,86	2,65	-
10. Tag	95	10	10,52	104	5	4,80	2,33	-
11. Tag	100	9	9,00	102	13	12,74	0,73	-
MW	514	56	10,89	529	47	8,88	1,18	-

12 Uhr	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			20 Uhr				Tab. 61
	Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Chi ²	Signi- fikanz
	334	10	2,99	285	17	5,96	3,25	-
12 Uhr	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel			20 Uhr				Tab. 62
	Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Chi ²	Signi- fikanz
	297	6	2,02	324	10	3,08	0,70	-

12 Uhr	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			20 Uhr				Tab. 63
	Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Chi ²	Signi- fikanz
	257	25	9,72	272	22	8,08	0,44	-
12 Uhr	Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel			20 Uhr				Tab. 64
	Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Impl.- stellen	Gesamtanomalien N %		Chi ²	Signi- fikanz
	249	25	10,04	265	31	11,69	0,36	-

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 65	
Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Chi ²	Signi- fikanz
595	77	12,94	292	19	6,50	8,40	+
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 66	
Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Chi ²	Signi- fikanz
606	67	11,05	292	19	6,5	4,71	+
Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 67	
Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Chi ²	Signi- fikanz
606	67	11,05	595	77	12,94	1,01	-

Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 68	
Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Chi ²	Signi- fikanz
505	110	21,78	309	34	11,0	15,30	++
Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab. 69	
Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Chi ²	Signi- fikanz
489	108	22,08	309	34	11,0	15,90	++
Stamm: Wistar Behandlung mit 12 mg/kg KG Etomidate in 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/kg KG Lösungsmittel			Tab. 70	
Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Feten- zahl	Wirbel- eindellungen N %		Chi ²	Signi- fikanz
489	108	22,08	505	110	21,78	0,013	-

L I T E R A T U R A N G A B E N

- (1) WILSON, J.G.: Experimental Studies on Congenital Malformations
J. Chron. Dis. 10, 111 (1959)
- (2) PERSAUD, T.V.N.: Medikamente während der Schwangerschaft
Sonderdruck: Wi. Fo. 15, 390-392
(1965)
- (3) JANSSEN, P.A., NIEMEGEERS, C.J., SCHELLEKENS, K.H., LENAERTS, F.M.
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α -methylbenzyl) imidazole-5-carboxylate
(R 16659) a Potent, Short-Acting and Relatively Atoxic Intravenous Hypnotic Agent in Rats
Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 21, 1234 (1971)
- (4) GOTTSCHESKI, G.H.M.: Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach der teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den menschlichen Embryo beitragen?
Arzneimittelforsch. 15, 97 (1965)
- (5) WEIHE, W.H.: Kleinklima, Klima und Wetter in der Versuchstierhaltung
Zschr. Versuchstierk. 7, 116 (1965)
- (6) SZABO, K.T.: Predictability of pregnancy from various signs of mating in mice and rats
Laboratory Animal Care 19, 822 (1965)
- (7) FINK, B.R., SHEPARD, T.H., BLANDAU, R.J.: Teratogenic activity of nitrous oxide
Nature 214, 146 (1967)

- (8) FOOD and DRUG ADMINISTRATION: Guidelines for re-
production studies for safety eva-
luation of drugs for human use
US-FDA, Washington Jan. 1966
- (9) THER, L.: Grundlagen der experimentellen
Arzneimittelforschung
Stuttgart (1965), S. 131
- (10) SCHWIETZER: Das fehlerhafte Versuchstier
Pharm. Ind. 32, 12, (1970)
- (11) WALTER: Inaugural Dissertation, München 1973
- (12) THER, L.: Grundlagen der experimentellen
Arzneimittelforschung
Stuttgart (1965), S. 164
- (13) KOLL, W.: Fragen der experimentellen Terato-
logie im Rahmen der Arzneimittel-
prüfungen
Arzneimittelforschung 16, 1251 (1966)
- (14) CRARY, D.D.: Modified Benzylalcohol Clearing of
Alizarin Specimens without Loss of
Flexibility
Stain Technology, 37, 124 (1962)
- (15) Wissenschaftliche Tabellen,
Documenta Geigy, 6. Aufl.,
Geigy AG, Basel (1960)
- (16) LORKE, D.: Zur Methodik der Untersuchungen
embryotoxischer Wirkungen an der
Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Path. u. Pharmak. 246, 147 (1963)
- (17) LORKE, D.: Embryotoxische Wirkungen an der
Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Path. u. Pharmak. 250, 360 (1965)

- (18) v. KREYBIG, Th.: Kritische Phasen der Embryonal-
entwicklung bei der Ratte in ihrer
Bedeutung für die Prüfung teratoge-
ner Wirkungen
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Path. u. Pharmak. 247, 364 (1964)
- (19) v. KREYBIG, Th.: Zur Wirkung von Teratogenen auf
frühe Stadien der vorgeburtlichen
Entwicklung der Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.
Path. u. Pharmak. 252, 196 (1965)
- (20) PAUSCH, H.: Inaugural Dissertation, München 1972
- (21) STREAN, L.P.: Stress as an etiologic Factor in
the Development of Cleft Palate
Plast. reconstr. surg. 18, 1 (1956)
- (22) BARRETT, A.M.: The Effect of Housing Conditions
and Simple Experimental Procedures
upon the Corticosterone Level in
the Plasma of Rats
J. endocrin. 26, 97 (1963)
- (23) HOTTINGER, A.: Risiken therapeutischer Maßnah-
men für die Frucht
Schweiz. med. Wschr. 93, 201 (1963)
- (24) DEGENHARDT, K.H.: Durch Sauerstoffmangel indu-
zierte Fehlbildungen der Axial-
gradienten bei Kaninchen
Zschr. Naturforsch. 9b, 530 (1954)
- (25) INGALLS, T.H., FRANCIS, M.D., CURLEY, F.J., PRINDLE, R.A.:
Experimental Production of Con-
genital Anomalies
Timing and Degree of Anoxia as
Factors Causing Fetal Deaths and
Congenital Anomalies in the Mouse
New Eng. J. of Med. 247, 758 (1952)

- (26) INGALLS, T.H., CURLEY, F.J.: Principles Governing the Genesis of Congenital Malformations Induced in Mice by Hypoxia New Eng. J. of Med. 257, 1121 (1957)
- (27) WERTHEMANN, A. und REINIGER, M.: Über Augenentwicklungsstörungen bei Rattenembryonen durch Sauerstoffmangel in der Frühschwangerschaft Acta anat. 11, 329 (1950/51)
- (28) RÜBSAAMEN, H.: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie Naturwissensch. 42, 319 (1955)
- (29) DOENICKE, A., WAGNER, E., BEETZ, K.H.: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurz wirkenden i.v. Hypnotica (Propanidid, Etomidate und Methohexital) Anaesthesist 22, 353 (1973)
- (30) DOENICKE, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erster klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v. Hypnotikum Proceedings: 6. Internationaler Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie, Wien 21.-25. Mai 1973
- (31) DOENICKE, A., KUGLER, J., LORENZ, W., WAGNER, E., BEZECNY, H., BAUER, I., v. DENFFER, I., KALMAR, L., PRAETORIUS, B., SCHELLENBERGER, A., SCHMIDINGER, St., SPIESS, W.: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit dem neuen i.v. Kurznarkoticum Etomidate 13. Gemeinsame Tagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaften für Anaesthesiologie und Reanimation. Linz 1973

(32) DOENICKE, A., WITTMANN, R., HEINRICH, BEZECNY, H.:

Vortrag: Teratogene Wirkung von

Halothan auf den Rattenfeten

Franz.-Amerikanischer Kongress

für Anaesthesiologie, Paris, Apr. 1972

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich
für die Überlassung des Themas und die
Unterstützung während der Arbeit

L e b e n s l a u f

Am 12.02.1949 wurde ich als Sohn des Dr. Heribert
H a e h l, Bankdirektor, und seiner Ehefrau Lore
Haehl, geb. Sedlmayr, in Kißlegg/Allg. geboren.
Meine Konfession ist römisch-katholisch.

1955 - 1960	Volksschule Kißlegg/Allg.
1960 - 1967	Gymnasium Leutkirch und Wangen
1967 - 1968	Albuquerque Academy in Albuquerque (Neu Mexico)
1969	Abitur am Gymnasium Wangen (neusprachl. Zweig)
1969 - 1970	Wehrdienst bei der Luftwaffe
SS 1970	Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
SS 1972	Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung
Herbst 1975	Staatsexamen an der LMU München

